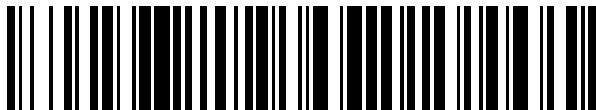


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 654 929**

(51) Int. Cl.:
C07K 16/18 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2010 PCT/EP2010/052007**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.08.2010 WO10094722**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2010 E 10706186 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2398825**

(54) Título: **Variantes de unión de anti-albúmina de suero mejoradas**

(30) Prioridad:

**19.02.2009 US 153746 P
27.03.2009 US 163990 P**

(73) Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

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

15.02.2018

(72) Inventor/es:

**DE ANGELIS, ELENA;
ENEVER, CAROLYN;
LIU, HAIQUN y
SCHON, OLIVER**

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 654 929 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

Variantes de unión de anti-albúmina de suero mejoradas

La invención se refiere a variantes mejoradas del dominio variable sencillo de inmunoglobulina de anti-albúmina de suero DOM7h-14, así como a ligandos y fármacos conjugados que comprenden dichas variantes, composiciones, ácido nucleicos, vectores y huéspedes.

Antecedentes de la invención

Los documentos WO04003019 y WO2008/096158 describen restos de unión de anti-albúmina de suero (SA), tales como dominios variables sencillos de inmunoglobulina anti-SA (dAbs), que tienen semividas terapéuticamente útiles. Estos documentos describen dAbs anti-SA así como ligandos multiespecíficos que comprenden dichos dAbs, por ejemplo, ligandos que comprenden un dAb anti-SA y un dAb que se une específicamente a un antígeno diana, tal como TNFR1. Se describen restos de unión que se unen específicamente a albúminas de suero de más de una especie, por ejemplo dAbs anti-SA de reactividad cruzada de ser humano/ratón.

Los documentos WO05118642 y WO2006/059106 describen el concepto de conjugar o asociar un resto de unión anti-SA, tal como un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-SA, a un fármaco, para aumentar la semivida del fármaco. Se describen y ejemplifican proteínas, péptidos y fármacos NCE (nueva entidad química). El documento WO2006/059106 describe el uso de este concepto para aumentar la semivida de agentes insulinotrópicos, por ejemplo, hormonas incretinas tales como el péptido tipo glucagón (GLP)-1.

También se hace referencia a Holt y col, "Anti-Serum albumin domain antibodies for extending the half-lives of short lived drugs", Protein Engineering, Design & Selection, vol 21, Nº 5, pág. 283-288, 2008.

El documento WO2008/096158 describe DOM7h-14, que es un buen dAb anti-SA. Sería deseable proporcionar dAbs mejorados que fueran variantes del DOM7h-14 y que la albúmina de suero se les uniera específicamente, preferiblemente albúminas de especies humanas y no humanas, que proporcionarían utilidad en modelos animales de enfermedades así como para la terapia y/o diagnóstico en seres humanos. También sería deseable permitir la elección entre restos de unión (dAbs) anti-SA de afinidad relativamente moderada y elevada. Dichos restos podrían unirse a fármacos, eligiéndose el resto de unión anti-SA de acuerdo con la solicitud final contemplada. Esto permitiría al fármaco adaptarse mejor a las indicaciones crónicas o agudas del tratamiento y/o prevención, dependiendo de la elección del resto de unión anti-SA. También sería deseable proporcionar anti-dAbs, que sean monoméricos o sustancialmente lo sean en solución. Esto sería especialmente ventajoso cuando el dAb anti-SA esté unido a un resto de unión, por ejemplo, un dAb, que se une específicamente a un receptor de la superficie celular, tal como TNFR1, con el propósito de antagonizar al receptor. El estado monomérico del dAb anti-SA es útil para reducir la posibilidad de entrecruzamiento del receptor, ya que es menos probable que se formen multímeros que puedan unirse y producir entrecruzamientos de los receptores (por ejemplo, TNFR1) en la superficie celular, aumentando de esta manera la probabilidad de agonismo de los receptores y la señalización perjudicial de los receptores.

Sumario de la invención

Aspectos de la presente invención resuelven estos problemas.

Con este fin, los presentes inventores descubrieron sorprendentemente que pueden dirigirse mutaciones beneficiosas en la región CDR3 de 92 a 96 (numeración de las posiciones de acuerdo con Kabat) comparada del DOM7h-14.

La presente invención proporciona un dominio variable sencillo de inmunoglobulina de anti-albúmina de suero (SA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 412.

La presente invención también proporciona un ligando multi-específico que comprende un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-SA de la presente invención y un resto de unión que se une específicamente a un antígeno diana distinto de SA. En una realización, el ligando multi-específico comprende además un enlazante entre el dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-SA y el resto de unión que se une específicamente al antígeno diana distinto de SA, en el que el enlazante es AST o ASTSGPS. En una realización, en el ligando multiespecífico, el antígeno diana distinto de SA es TNFR1.

La presente invención proporciona un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-SA de la presente invención, en el que el dominio variable es conjugado a un fármaco. La presente invención proporciona un producto de fusión que comprende un polipéptido, proteína, péptido o fármaco NCE fusionado o conjugado a un dominio variable sencillo de inmunoglobulina de la presente invención. En una realización, el producto de fusión comprende además el enlazante TVAAPSC.

En una realización, se proporciona un conjugado que comprende un fármaco NCE con jugado a un dominio variable sencillo de inmunoglobulina de la presente invención. La presente invención proporciona una proteína de fusión que comprende un fármaco polipeptídico o peptídico fusionado a un dominio variable sencillo de inmunoglobulina de la presente invención.

5 La presente invención también proporciona una composición que comprende un dominio variable sencillo de inmunoglobulina, ligando multi-específico, producto de fusión, conjugado o proteína de fusión de la presente invención y un diluyente, vehículo, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable sencillo de inmunoglobulina de la presente invención. La presente invención proporciona un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un ligando multi-específico o proteína de fusión de la presente invención. En un aspecto, la presente invención proporciona un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 413.

10 La presente invención proporciona un vector que comprende el ácido nucleico de la presente invención. La presente invención también proporciona una célula huésped aislada que comprende el vector de la presente invención.

15 La presente invención también proporciona una composición que comprende un dominio variable sencillo de inmunoglobulina, ligando multi-específico, producto de fusión, conjugado o proteína de fusión de la presente invención para uso como un medicamento.

20 Se describe una variante de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina de suero (SA) de DOM7h-14, en el que la variante comprende al menos una mutación en la región CDR3 de 92 a 96 (numeración de las posiciones de acuerdo con Kabat) en comparación con DOM7h-14 y en el que la variante tiene de 1 a 8 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos de DOM7h-14. También se proporciona un resto de unión a anti-albúmina de suero (SA) que comprende la CDR3 de una variante de este aspecto de la invención.

25 Se describe una variante de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina de suero (SA) de DOM7h-14, en el que la variante comprende una Ser en la posición 22 y una Glu en la posición 42 (numeración de acuerdo con Kabat) en comparación con DOM7h-14 y en el que la variante tiene de 0 a 4 cambios adicionales en comparación con la secuencia de aminoácidos de DOM7h-14.

30 Se describen variantes de DOM7h-14 con buena afinidad a la anti-albúmina de suero. La elección de variantes puede permitir la adaptación de la semivida de acuerdo con el entorno terapéutico y/o profiláctico deseado. Por ejemplo, en una realización, la afinidad de la variante para la albúmina de suero es relativamente alta, de manera que la variante sería útil para incluir en productos que encuentren utilidad en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, afecciones, toxicidades crónicas o persistentes, u otras indicaciones crónicas. En una realización, la afinidad de la variante para la albúmina de suero es relativamente moderada, de manera que la variante sería útil para incluirla en productos que encuentren utilidad en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, afecciones, toxicidades agudas u otras indicaciones agudas. En una realización, la afinidad de la variante para la albúmina de suero es intermedia, de manera que la variante sería útil para incluirla en productos que encuentren utilidad en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, afecciones, toxicidades agudas o crónicas u otras indicaciones agudas o crónicas.

40 Es concebible que una molécula con una afinidad y especificidad elevada apropiada para la albúmina de suero permaneciera en circulación el suficiente tiempo para tener el efecto terapéutico deseado (Tomlinson, *Nature Biotechnology* **22**, 521 - 522 (2004)). En este caso, una variante anti-SA de elevada afinidad permanecería en la circulación en suero coincidiendo con la de la albúmina de suero de la especie (documento WO2008096158). Una vez en circulación, cualquier agente terapéutico fusionado a la variante AlbudAb™ (una AlbudAb es un dAb anti-albúmina de suero o dominio variable sencillo de inmunoglobulina), ya sea NCE, péptido o proteína, sería capaz por consiguiente de actuar durante más tiempo sobre su diana y presentar un efecto terapéutico más duradero. Esto permitiría dirigir enfermedades crónicas o persistentes sin necesidad de dosis frecuentes.

45 Una variante con afinidad moderada (pero específica para SA) permanecería únicamente en la circulación en suero durante un tiempo corto (por ejemplo, durante algunas horas o algunos días) permitiendo la dirección específica de las dianas terapéuticas implicadas en enfermedades agudas mediante el agente terapéutico fusionado.

50 De este modo es posible adaptar el producto que contiene anti-SA al área de enfermedad terapéutica eligiendo una variante anti-SA con la afinidad de unión a albúmina y/o semivida en suero apropiada.

Un aspecto de la invención proporciona un ligando multiespecífico que comprende una variante anti-SA como se ha descrito anteriormente y un resto de unión que se une específicamente a un antígeno diana distinto de SA.

Un aspecto de la descripción proporciona un producto de fusión, por ejemplo, una proteína de fusión o fusión con un péptido o fármaco de NCE (nueva entidad química), que comprende un polipéptido, proteína, péptido o fármaco de NCE fusionado o conjugado (para una NCE) a cualquier variante como se ha descrito anteriormente, en el que la variante es DOM7h-14-10 (o una variante que tiene un aminoácido que es al menos un 95, 96, 97, 98 ó 99% idéntico con la secuencia de aminoácidos de DOM7h-14-10). DOM7h-14-10 produce únicamente una modesta disminución de la afinidad cuando se fusiona o se conjuga con la pareja, haciéndole útil en los productos de fusión.

5 Un aspecto de la descripción proporciona una composición que comprende una variante, proteína de fusión o ligando de cualquier aspecto anterior y un diluyente, transportador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Un aspecto de la descripción proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno en un paciente, que comprende administrar al menos una dosis de una variante de acuerdo con cualquier aspecto o realización de la invención a dicho paciente.

15 Un aspecto de la descripción proporciona una fusión a polipéptido o conjugado que comprende un dAb anti-albúmina de suero como se describe en este documento (por ejemplo, DOM7h-14-10) y una incretina o agente insulíntrópico, por ejemplo, exendina-4, GLP-1(7-37), GLP-1(6-36) o cualquier incretina o agente insulíntrópico descrito en el documento WO06/059106.

Breve descripción de los dibujos

20 Figura 1: Alineamiento de la secuencia de aminoácidos para dAbs de la variante DOM7h-14. Un “.” en una posición particular indica que en esa posición se encuentra el mismo amino en DOM7h-14. Las CDR se indican subrayadas y en negrita (la primera secuencia subrayada es la CDR1, la segunda secuencia subrayada es la CDR2 y la tercera secuencia subrayada es la CDR3).

25 Figura 2: Parámetros cinéticos de variantes de DOM7h-14. Unidades KD = nM; unidades Kd = s⁻¹; unidades Ka = M⁻¹ s⁻¹. La anotación A e-B significa A x 10^B y C e D significa C x 10^D. Se indican los intervalos cinéticos globales de diversas especies, de acuerdo con las confirmaciones de los ejemplos a continuación. También se proporcionan intervalos opcionales para usar en entornos terapéuticos particulares (indicaciones, afecciones o enfermedades agudas o crónicas e “intermedias” para usar tanto en entornos crónicos como agudos). Los dAb y productos de elevada afinidad que comprenden éstos son útiles para entornos crónicos. Los dAb y productos de afinidad media que comprenden éstos son útiles para entornos intermedios. Los dAb y productos de baja afinidad que comprenden éstos son útiles para entornos agudos. La afinidad en este aspecto es la afinidad para la albúmina de suero. Se enumeran diversos ejemplos de dAbs anti-suero y proteínas de fusión y éstos confirman los intervalos descritos. Muchos de los ejemplos tienen cinéticas favorables en seres humanos y en uno o más animales no humanos (por ejemplo, en seres humanos y en monos *Cynomolgus* y/o en ratón). La elección del dAb o del producto que comprende éste puede adaptarse, de acuerdo con la invención, dependiendo del entorno (por ejemplo, crónico o agudo) a tratar terapéuticamente.

Descripción detallada de la invención

35 En esta memoria descriptiva, la invención se ha descrito haciendo referencia a realizaciones, de manera que se permite realizar una memoria descriptiva clara y concisa. Se pretende y debe apreciarse que las realizaciones puedan combinarse de diversas maneras o realizarse por separado sin alejarse de la invención.

A menos que se indique otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el habitualmente entendido por un experto en la materia (por ejemplo, en cultivos celulares, genética molecular, química de ácidos nucleicos, técnicas de hibridación y bioquímica). Para métodos moleculares, genéticos y bioquímicos se usan técnicas convencionales (véase en líneas generales, Sambrook y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2^a ed. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. y Ausubel y col., Short Protocols in Molecular Biology (1999) 4^a Ed, John Wiley & Sons, Inc) y métodos químicos.

45 Como se usa en este documento, la expresión “antagonista del Receptor del Factor de Necrosis Tumoral 1 (TNFR1)” o “antagonista anti-TNFR1” o similar se refiere a un agente (por ejemplo, una molécula, un compuesto) que se une a TNFR1 y puede inhibir una (es decir, una o más) función de TNFR1. Por ejemplo, un antagonista de TNFR1 puede inhibir la unión de TNF α a TNFR1 y/o inhibir la transducción de señal mediada a través de TNFR1. Por consiguiente, con un antagonista de TNFR1 pueden inhibirse las respuestas celulares y los procedimientos mediados por TNFR1 (por ejemplo, muerte celular inducida por TNF α en un ensayo de citotoxicidad de L929 convencional).

50 Un “paciente” es cualquier animal, por ejemplo, un mamífero, por ejemplo, un primate no humano (tal como un babuino, mono *rhesus* o mono *Cynomolgus*), ratón, ser humano, conejo, rata, perro, gato o cerdo. En una realización, el paciente es un ser humano.

Como se usa en este documento, “péptido” se refiere de aproximadamente dos a aproximadamente 50 aminoácidos que

están unidos entre sí mediante enlaces peptídicos.

Como se usa en este documento, "polipéptido" se refiere a al menos aproximadamente 50 aminoácidos que están unidos entre sí mediante enlaces peptídicos. Los polipéptidos generalmente comprenden una estructura terciaria y plegada en los dominios funcionales.

- 5 Como se usa en este documento un anticuerpo se refiere a IgG, IgM, IgA, IgD o IgE o un fragmento (tal como un Fab, F(ab')₂, Fv, Fv unido por puentes disulfuro, scFv, anticuerpos multiespecíficos de conformación cerrada, scFv unido por puentes disulfuro, diacuerpo) que procede de cualquier especie que produce de manera natural un anticuerpo o que es creado mediante tecnología de ADN recombinante; o aislado de suero, células B, hibridomas, transfectomas, levaduras o bacterias.
- 10 Como se usa en este documento, "formato de anticuerpo" se refiere a cualquier estructura polipeptídica adecuada en la que pueden incorporarse uno o más dominios variables de anticuerpo para conferir especificidad de unión para el antígeno en la estructura. En la técnica se conoce una diversidad de formatos de anticuerpo adecuados tales como, anticuerpos químéricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos, anticuerpos monocatenarios, anticuerpos biespecíficos, cadenas pesadas de anticuerpos, cadenas ligeras de anticuerpos, homodímeros y heterodímeros de cadenas pesadas y/o ligeras de anticuerpos, fragmentos de unión a antígeno de cualquiera de los anteriores (por ejemplo, un fragmento Fv, (por ejemplo, Fv monocatenario (scFv), Fv unido por puentes disulfuro), un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂), un dominio variable de anticuerpo sencillo (por ejemplo, un dAb, V_H, V_{HH}, V_L) y versiones modificadas de cualquiera de los anteriores (por ejemplo, modificados por la unión covalente de polietilenglicol u otro polímero adecuado o un V_{HH} humanizado).
- 15 20 La frase "dominio variable sencillo de inmunoglobulina" se refiere a un dominio variable de anticuerpo (V_H, V_{HH}, V_L) que se une específicamente a un antígeno o epítopo independientemente de los diferentes dominios o regiones V. Un dominio variable sencillo de inmunoglobulina puede presentarse en un formato (por ejemplo, homo- o hetero-multimérico) con otras regiones variables o dominios variables en los que las otras regiones o dominios no necesitan la unión al antígeno mediante el dominio variable de inmunoglobulina sencillo (es decir, en el que el dominio variable sencillo de inmunoglobulina se une al antígeno independientemente de los dominios variables adicionales). Un "anticuerpo de dominio" o "dAb" es lo mismo que un "dominio variable sencillo de inmunoglobulina" como se usa el término en este documento. Un "dominio variable de inmunoglobulina sencillo" es lo mismo que un "dominio variable sencillo de inmunoglobulina" como se usa el término en este documento. Un "dominio variable de anticuerpo sencillo" o un "dominio variable sencillo de anticuerpo" es lo mismo que un "dominio variable sencillo de inmunoglobulina" como se usa el término en este documento. Un dominio variable sencillo de inmunoglobulina en una realización es un dominio variable de anticuerpo humano, pero también incluye dominios variables de anticuerpos sencillos de otras especies tales como roedores (por ejemplo, como se describe en el documento WO 00/29004), tiburón nodriza y dAbs V_{HH} de Camélidos. Los V_{HH} de Camélidos son polipéptidos de dominio variable sencillo de inmunoglobulina que proceden de especies que incluyen camello, llama, alpaca, dromedario y guanaco, que producen de manera natural anticuerpos de cadena pesada desprovistos de cadenas ligera. El V_{HH} puede humanizarse.
- 25 30 35

Un "dominio" es una estructura de proteína plegada que tiene una estructura terciaria independiente del resto de la proteína. Generalmente, los dominios son responsables de las propiedades funcionales específicas de las proteínas, y en muchos casos pueden añadirse, eliminarse o transferirse a otras proteínas sin que el resto de la proteína y/o del dominio pierda la función. Un "dominio variable de anticuerpo sencillo" es un dominio polipeptídico plegado que comprende secuencias características de dominios variables de anticuerpos. Por lo tanto, incluye dominios variables de anticuerpo completos y dominios variables modificados, por ejemplo, en los que uno o más bucles se han reemplazado por secuencias que no son características de dominios variables de anticuerpos, o dominios variables de anticuerpo que se han truncado o comprenden extensiones N o C-terminal, así como fragmentos plegados de dominios variables que conservan al menos la actividad y especificidad de unión del dominio de longitud completa.

- 40 45 50 55
- En la presente solicitud, el término "prevención" y "prever" implica la administración de la composición protectora antes de la inducción de la enfermedad o afección. "Tratamiento" y "tratar" implica la administración de la composición protectora después de que comiencen a manifestarse los síntomas de la enfermedad o afección. "Supresión" o "suprimir" se refiere a la administración de la composición después de un suceso inductivo, pero antes de la aparición clínica de la enfermedad o afección.
- Como se usa en este documento, el término "dosis" se refiere a la cantidad de ligando administrado a un sujeto toda al mismo tiempo (dosis unitaria) o en dos o más administraciones durante un intervalo de tiempo definido. Por ejemplo, dosis puede hacer referencia a la cantidad de ligando (por ejemplo, ligando que comprende un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que se une al antígeno diana) administrada a un sujeto en el transcurso de un día (24 horas) (dosis diaria), dos días, una semana, dos semanas, tres semanas o uno o más meses (por ejemplo, mediante una administración única o mediante dos o más administraciones). El intervalo entre dosis puede ser cualquier cantidad de tiempo deseada. La expresión "farmacéuticamente eficaz" cuando se refiere a una dosis significa la cantidad suficiente de

ligando, dominio o agente farmacéuticamente activo para proporcionar el efecto deseado. La cantidad que es "eficaz" variará de sujeto en sujeto, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, el fármaco o agente farmacéuticamente activo particular y similar. Por tanto, no siempre es posible especificar una cantidad "eficaz" exacta que pueda aplicarse a todos los pacientes. Sin embargo, usando experimentación rutinaria, un experto en la materia 5 puede determinar una dosis "eficaz" apropiada en cualquier caso individual.

Para cualquier experto en la materia serán familiares los métodos para realizar el análisis farmacocinético y para determinar la semivida del ligando (por ejemplo, el dominio variable sencillo, la proteína de fusión o el ligando multiespecífico). Pueden encontrarse más detalles en *Kenneth, A y col: Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists* y en *Peters y col, Pharmacokinetic analysis: A Practical Approach* (1996). También se hace 10 referencia a "Pharmacokinetics", M Gibaldi & D Perron, publicado por Marcel Dekker, 2^a Rev. edición ex. (1982), que describe parámetros farmacocinéticos tales como semividados t alfa y t beta y el área bajo la curva (AUC). Opcionalmente, todos los parámetros y los valores farmacocinéticos indicados en este documento deben interpretarse como valores en un ser humano. Opcionalmente, todos los parámetros y valores farmacocinéticos indicados en este documento deben interpretarse como valores en ratón, rata o mono *Cynomolgus*.

15 Las semividados ($t_{1/2}$ alfa y $t_{1/2}$ beta) y el AUC pueden determinarse a partir una curva de la concentración en suero del ligando frente al tiempo. Para realizar el modelo de la curva, puede usarse, por ejemplo, el paquete de análisis WinNonlin, por ejemplo la versión 5.1 (disponible de Pharsight Corp., Mountain View, CA94040, EE.UU.). Cuando se usan modelos de dos compartimentos, en una primera fase (la fase alfa) el ligando se distribuye principalmente en el paciente, con alguna eliminación. Una segunda fase (fase beta) es la fase en la que el ligando se ha distribuido y la concentración en suero va disminuyendo a medida que el paciente va eliminando el ligando. La semivida t alfa es la semivida de la primera fase y la semivida t beta es la semivida de la segunda fase. Por tanto, en una realización, en el contexto de la presente invención, el dominio variable, la proteína de fusión o el ligando tienen una semivida t_α en el intervalo de (o de aproximadamente) 15 minutos o más. En una realización, el límite inferior del intervalo es (o aproximadamente es) 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 10 horas, 11 horas o 12 horas. 20 Adicionalmente, o de manera alternativa, el dominio variable, la proteína de fusión o el ligando de acuerdo con la descripción tendrá una semivida t_α en el intervalo de hasta, e incluyendo, 12 horas (o aproximadamente 12 horas). En una realización, el límite superior del intervalo es (o aproximadamente es) 11, 10, 9, 8, 7, 6 ó 5 horas. Un ejemplo de un 25 intervalo adecuado es (o es aproximadamente) de 1 a 6 horas, de 2 a 5 horas o de 3 a 4 horas.

30 En una realización, la presente descripción proporciona el dominio variable, la proteína de fusión o el ligando de acuerdo con la invención que tiene una semivida t_β en el intervalo de (o de aproximadamente) 2,5 horas o más. En una realización, el límite inferior del intervalo es (o es aproximadamente) 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 10 horas, 11 horas o 12 horas. Adicionalmente, o de manera alternativa, la semivida t_β es (o es aproximadamente) de hasta, e incluyendo, 21 ó 25 días. En una realización, el límite superior del intervalo es (o es 35 aproximadamente) 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 19 días, 20 días, 21 días o 22 días. Por ejemplo, el dominio variable, la proteína de fusión o el ligando de acuerdo con el descripción tendrá una 40 semivida t_β en el intervalo de 12 a 60 horas (o aproximadamente de 12 a 60 horas). En una realización adicional, estará en el intervalo de 12 a 48 horas (o aproximadamente de 12 a 48 horas). Aún en otra realización adicional, estará en el intervalo de 12 a 26 horas (o aproximadamente de 12 a 26 horas).

45 Como una alternativa al uso de modelos de dos compartimentos, cualquier experto en la materia estará familiarizado con el uso de modelos no compartimentales, que pueden usarse para determinar semividados terminales (en este sentido, la expresión "semivida terminal", como se usa en este documento, significa una semivida terminal determinada usando modelos no compartimentales). Para realizar el modelo de la curva de esta manera, puede usarse, por ejemplo, el paquete de análisis WinNonlin, por ejemplo la versión 5.1 (disponible de Pharsight Corp., Mountain View, CA94040, EE.UU.). En este ejemplo, en una realización, el dominio variable sencillo, la proteína de fusión o el ligando tienen una semivida terminal de al menos (o de al menos aproximadamente) 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 28 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 7 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días o 25 días. En una realización, el límite superior de este intervalo es (o es aproximadamente) 24 horas, 48 horas, 60 horas o 72 horas o 120 horas. Por ejemplo, la semivida terminal es (o es aproximadamente) de 8 horas a 60 horas, o de 8 horas a 48 horas o de 12 horas a 120 horas, por ejemplo, en un ser humano.

50 Además, o como alternativa al criterio anterior, el dominio variable, la proteína de fusión o el ligando de acuerdo con la descripción tiene un valor AUC (área bajo la curva) en el intervalo de (o de aproximadamente) 1 mg.min/ml o más. En una realización, el límite inferior del intervalo es (o es aproximadamente) 5, 10, 15, 20, 30, 100, 200 ó 300 mg.min/ml. Adicionalmente, o de manera alternativa, el dominio variable, la proteína de fusión o el ligando de acuerdo con la descripción tienen una AUC en el intervalo de (o de aproximadamente) hasta 600 mg.min/ml o más. En una realización, el límite superior del intervalo es (o es aproximadamente) 500, 400, 300, 200, 150, 100, 75 ó 50 mg.min/ml. Ventajosamente, el dominio variable, la proteína de fusión o el ligando tendrán una AUC en (o aproximadamente en) el 55 intervalo seleccionado del grupo que consiste en: de 15 a 150 mg.min/ml, de 15 a 100 mg.min/ml, de 15 a 75 mg.min/ml y de 15 a 50 mg.min/ml.

"Resonancia de Plasmón Superficial": Pueden usarse ensayos de competición para determinar si un antígeno o epítopo específico, tal como albúmina de suero humana, compite con otro antígeno o epítopo, tal como una albúmina de suero del mono *Cynomolgus*, para unirse a un ligando de unión de albúmina de suero descrito en este documento, tal como un dAb específico. De manera similar, pueden usarse ensayos de competición para determinar si un primer ligando tal como dAb, compite con un segundo ligando tal como un dAb para unirse a un antígeno o epítopo diana. El término "compite", como se usa en este documento, se refiere a una sustancia, tal como una molécula, compuesto, preferiblemente una proteína, que es capaz de interferir en cualquier grado con la interacción de unión específica entre dos o más moléculas. La frase "no se inhibe de manera competitiva" significa que la sustancia, tal como una molécula, compuesto, preferiblemente una proteína, no interfiere en ningún grado cuantificable o significativo con la interacción de unión específica entre dos o más moléculas. La interacción de unión específica entre dos o más moléculas incluye preferiblemente la interacción de unión específica entre un dominio variable sencillo y su pareja o diana afín. La molécula interferente o competitidora puede ser otro dominio variable sencillo o puede ser una molécula que sea estructuralmente y/o funcionalmente similar a una pareja o diana afín.

La expresión "resto de unión" se refiere a un dominio que se une específicamente a un antígeno o epítopo independientemente de un dominio de unión a antígeno o epítopo diferente. Un resto de unión puede ser un anticuerpo de dominio (dAb) o puede ser un dominio que sea un derivado de una estructura de proteína no de inmunoglobulina, por ejemplo, una estructura seleccionada del grupo que consiste en CTLA-4, lipocalín, SpA, un Affibody, un avímero, GroEl, transferrina, GroES y fibronectina, que se une a un ligando que no es el ligando natural (en el caso de la presente invención, el resto se une a albúmina de suero). Véase el documento WO2008/096158, que describe ejemplos de estructuras proteicas y métodos para seleccionar dominios de unión específicos a antígeno o epítopo a partir de repertorios (véanse los Ejemplos 17 a 25).

La descripción proporciona una variante de dominio variable sencilla de inmunoglobulina anti-albúmina de suero (SA) de DOM7h-14, en el que la variante comprende al menos una mutación en la región CDR3 de 92 a 96 (numeración de las posiciones de acuerdo con Kabat) en comparación con DOM7h-14 y en el que la variante tiene de 1 a 8 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos de DOM7h-14.

Opcionalmente, la variante comprende un motivo AQG(X1)(X2)(X3)P(X4)T, en el que A se encuentra en la posición 89 (de acuerdo con Kabat) y al menos una de (X1) a (X4) representa un cambio de aminoácido en comparación con la secuencia de DOM7h-14.

En una realización, la posición 95 (de acuerdo con Kabat) es Pro. Adicionalmente o como alternativa, en una realización, la posición 98 (de acuerdo con Kabat) es Ala. Adicionalmente o como alternativa, en una realización, la posición 90 (de acuerdo con Kabat) es Gln. Adicionalmente o como alternativa, en una realización, la posición 91 (de acuerdo con Kabat) es Gly. Adicionalmente o como alternativa, en una realización, la posición 97 (de acuerdo con Kabat) es Thr.

En una realización, la variante comprende una mutación en cada una de las posiciones 92, 93 y 94 y opcionalmente en la posición 96 (numeración de acuerdo con Kabat) comparada con DOM7h-14.

35 Opcionalmente, la variante comprende uno o más restos aminoacídicos seleccionados de:

Posición 92 = L o F,

Posición 93 = R, M o K,

Posición 94 = H o K, y

Posición 96 = K o M (numeración de acuerdo con Kabat)

40 En una realización, la variante comprende una Lys o Met en la posición 96 (numeración de acuerdo con Kabat) en comparación con DOM7h-14. En esta realización, opcionalmente la variante comprende uno o más restos aminoacídicos seleccionados de:

Posición 92 = L o F,

Posición 93 = R, M o K, y

45 Posición 94 = H o R (numeración de acuerdo con Kabat)

En una realización, la variante comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de un dominio variable sencillo seleccionado de DOM7h-14-10, DOM7h-14-18, DOM7h-14-28 y DOM7h-14-36 o tiene hasta 4 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos seleccionada, en la que la variante comprende al menos una mutación en la región CDR3 de 92 a 96 (numeración de las posiciones de acuerdo con Kabat) en comparación con DOM7h-14.

Un aspecto de la descripción proporciona un resto de unión a anti-albúmina de suero (SA) que comprende CDR3 o una variante de acuerdo con el primer aspecto de la descripción. En una realización, el resto de unión SA comprende la CDR1 de la variante seleccionada o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de al menos el 50% con la CDR1 de la variante seleccionada. Adicionalmente o como alternativa, en una realización el resto de unión SA comprende la CDR2 de la variante seleccionada o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de al menos el 50% con la CDR2 de la variante seleccionada.

En un aspecto adicional de la descripción, se proporciona una variante de DOM7h-14 de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina de suero (SA), en la que la variante comprende una Ser en la posición 22 y una Glu en la posición 42 (numeración de acuerdo con Kabat) en comparación con DOM7h-14, y en la que la variante tiene de 0 a 4 cambios adicionales en comparación con la secuencia de aminoácidos de DOM7h-14. En una realización, la variante comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de DOM7h-14-19 o tiene hasta 4 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos DOM7h-14-19, en la que la variante comprende una Ser en la posición 22 y una Glu en la posición 42 (numeración de acuerdo con Kabat) comparada con DOM7h-14.

En una realización, la variante o el resto de unión de acuerdo con cualquier aspecto o realización de la invención comprende una más de las siguientes características cinéticas:

(a) La variante o resto comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA humana con una constante de disociación (K_D) de (o de aproximadamente) 0,1 a (o a aproximadamente) 10.000 nM, opcionalmente de (o de aproximadamente) 1 a (o a aproximadamente) 6.000 nM, determinada de acuerdo con la resonancia de plasmón superficial;

(b) La variante o resto comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA humana con una constante de velocidad de disociación (K_d) de (o de aproximadamente) $1,5 \times 10^{-4}$ a (o de aproximadamente a) $0,1 \text{ s}^{-1}$, opcionalmente de (o de aproximadamente) 3×10^{-4} a (o de aproximadamente a) $0,1 \text{ s}^{-1}$ determinada de acuerdo con la resonancia de plasmón superficial;

(c) La variante o resto comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA humana con una constante de velocidad de asociación (K_a) de (o de aproximadamente) 2×10^6 a (o de aproximadamente a) $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, opcionalmente de (o de aproximadamente) 1×10^6 a (o de aproximadamente a) $2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ determinada de acuerdo con la resonancia de plasmón superficial;

(d) La variante o resto comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA de mono *Cynomolgus* con una constante de disociación (K_D) de (o de aproximadamente) 0,1 a (o a aproximadamente) 10.000 nM, opcionalmente de (o de aproximadamente) 1 a (o a aproximadamente) 6.000 nM, determinada de acuerdo con la resonancia de plasmón superficial;

(e) La variante o resto de cualquier reivindicación anterior, en la que la variante comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA de mono *Cynomolgus* con una constante de velocidad de disociación (K_d) de (o de aproximadamente) $1,5 \times 10^{-4}$ a (o a aproximadamente) $0,1 \text{ s}^{-1}$ opcionalmente de (o de aproximadamente) 3×10^{-4} a (o a aproximadamente) $0,1 \text{ s}^{-1}$, determinada de acuerdo con la resonancia de plasmón superficial;

(f) La variante o resto de cualquier reivindicación anterior, en la que la variante comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA de mono *Cynomolgus* con una constante de velocidad de asociación (K_a) de (o de aproximadamente) 2×10^6 a (o de aproximadamente a) $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, opcionalmente de (o de aproximadamente) 1×10^6 a (o de aproximadamente a) $5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, determinada de acuerdo con la resonancia de plasmón superficial;

(g) La variante o resto comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA de rata con una constante de disociación (K_D) de (o de aproximadamente) 1 a (o a aproximadamente) 10.000 nM, opcionalmente de (o de aproximadamente) 20 a (o a aproximadamente) 6.000 nM, determinada de acuerdo con la resonancia de plasmón superficial;

(h) La variante o resto comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA de rata con una constante de velocidad de disociación (K_d) de (o de aproximadamente) 2×10^{-3} a (o a aproximadamente) $0,15 \text{ s}^{-1}$, opcionalmente de (o de aproximadamente) 9×10^{-3} a (o a aproximadamente) $0,14 \text{ s}^{-1}$, determinada de acuerdo con la resonancia de plasmón superficial;

(i) La variante o resto comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA de rata con una constante de velocidad de asociación (K_a) de (o de aproximadamente) 2×10^6 a (o de aproximadamente a) $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, opcionalmente de (o de aproximadamente) 1×10^6 a (o de aproximadamente a) $3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, determinada de acuerdo con la resonancia de plasmón superficial;

(j) La variante o resto comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA de ratón con una constante de disociación (K_D) de (o de aproximadamente) 1 a (o a aproximadamente) 10.000 nM, determinada de acuerdo con la

resonancia de plasmón superficial;

(k) La variante o resto comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA de ratón con una constante de velocidad de disociación (K_d) de (o de aproximadamente) 2×10^{-3} a (o a aproximadamente) $0,15 \text{ s}^{-1}$, determinada de acuerdo con la resonancia de plasmón superficial; y/o

- 5 (l) La variante o resto comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA de ratón con una constante de velocidad de asociación (K_a) de (o de aproximadamente) 2×10^6 a (o a aproximadamente) $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, opcionalmente de (o de aproximadamente) 2×10^6 a (o a aproximadamente) $1,5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, determinada de acuerdo con la resonancia de plasmón superficial;

Opcionalmente la variante o resto tiene:

- 10 I: una KD de acuerdo con (a) y (b), una K_d de acuerdo con (b) y (e) y una K_a de acuerdo con (c) y (f); o
 II: una KD de acuerdo con (a) y (g), una K_d de acuerdo con (b) y (h) y una K_a de acuerdo con (c) e (i); o
 III: una KD de acuerdo con (a) y (j), una K_d de acuerdo con (b) y (k) y una K_a de acuerdo con (c) y (l); o
 IV: una cinética de acuerdo con I y II; o
 V: una cinética de acuerdo con I y III; o
 15 VI: una cinética de acuerdo con I, II y III.

La descripción también proporciona un ligando que comprende una variante o resto de cualquier aspecto o realización anterior de la descripción. Por ejemplo, el ligando puede ser un ligando dual específico (para ejemplos de ligandos de especificidad dual, véase el documento WO04003019). En un aspecto, se describe un ligando multiespecífico que comprende una variante o resto anti-SA de cualquier aspecto o realización anterior de la invención y un resto de unión adicional que se une específicamente a un antígeno diana distinto de SA. El o cada resto de unión puede ser cualquier resto de unión que se une específicamente a una diana, por ejemplo, el resto es un anticuerpo, fragmento de anticuerpo, scFv, Fab, dAb o un resto de unión que comprenda una estructura de proteína no de inmunoglobulina. Dichos restos se describen con detalle en el documento WO2008/096158 (véanse los ejemplos 17 a 25). Son ejemplos de estructuras de proteínas no de inmunoglobulina CTLA-4, lipocalina, proteína A estafilocócica (spA), Affibody™, Avimers™, GroEL y fibronectinas.

20 En una realización, se proporciona un enlazante entre el resto de unión anti-diana y la variante sencilla o resto anti-SA, comprendiendo el enlazante la secuencia de aminoácidos AST, opcionalmente ASTSGPS, por ejemplo, en la que se usa anti-SA y dAbs anti-diana. Enlazantes alternativos se describen en el documento WO200708814 y en el documento WO2008/096158 (véase el pasaje de la página 135, de la línea 12 a la página 140, línea 14).

- 25 En una realización del ligando multiespecífico, el antígeno diana puede ser, o ser parte de, polipéptidos, proteínas o ácidos nucleicos, que pueden ser de origen natural o sintéticos. En este aspecto, el ligando de la descripción puede unirse al antígeno diana y actuar como un antagonista o agonista (por ejemplo, agonista del receptor EPO). Cualquier experto en la materia apreciará que la elección es amplia y variada. Pueden ser, por ejemplo, proteínas de seres humanos o animales, citocinas, receptores de citocinas, en los que los receptores de citocinas incluyen receptores para citocinas, 30 enzimas, co-factores para enzimas o proteínas de unión a ADN. Las citocinas y factores de crecimiento adecuados incluyen, pero preferiblemente sin limitación: ApoE, Apo-SAA, BDNF, Cardiotrofina-1, EGF, receptor de EGF, ENA-78, Eotaxina, Eotaxina-2, Exodus-2, EpoR, FGF-ácido, FGF-básico, factor 10 del crecimiento de fibroblasto, ligando FLT3, Fractalkina (CX3C), GDNF, G-CSF, GM-CSF, GF- β 1, insulina, IFN- γ , IGF-I, IGF-II, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (72 a.a.), IL-8 (77 a.a.), IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18 (IGIF), Inhibina α , Inhibina β , IP-40, factor 2 del crecimiento de queratocitos (KGF-2), KGF, Leptina, LIF, Linfofotactina, sustancia inhibidora de Müllerian, factor inhibidor de colonias de monocitos, proteína atrayente de monocitos, M-CSF, MDC (67 a.a.), MDC (69 a.a.), MCP-1 (MCAF), MCP-2, MCP-3, MCP-4, MDC (67 a.a.), MDC (69 a.a.), MIG, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-3 α , MIP-3 β , MIP-4, factor 1 inhibidor de progenitores mieloides (MPIF-1), NAP-2, Neurturina, factor del crecimiento nervioso, β -NGF, NT-3, NT-4, Oncostatina M, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PF-4, RANTES, SDF1 α , SDF1 β , SCF, SCGF, factor de células madre (SCF), TARC, TGF- α , TGF- β , TGF- β 2, TGF- β 3, factor de necrosis tumoral (TNF), TNF- α , TNF- β , receptor I de TNF, receptor II de TNF, TNIL-1, TPO, VEGF, receptor 1 de VEGF, receptor 2 de VEGF, receptor 3 de VEGF, GCP-2, GRO/MGSA, GRO- β , GRO- γ , HCC1, 1-309, HER 1, HER 2, HER 3 y HER 4, CD4, receptores de quimioquinas humanas CXCR4 o CCR5, proteína no estructural de tipo 3 (NS3) del virus de la hepatitis C, TNF-alfa, IgE, IFN-gamma, MMP-12, CEA, *H. pylori*, TB, gripe, Hepatitis E, MMP-12, receptores de internalización que se sobreexpresan en determinadas 45 células, tales como el receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR), receptor de ErBb2 en células tumorales, un receptor celular internalizador, receptor de LDL, receptor de FGF2, receptor de ErbB2, receptor de transferrina, receptor de PDGF, receptor de VEGF, PsmAr, una proteína matriz extracelular, elastina, fibronectina, laminina, antitripsina- α 1,

inhibidor de proteasa del factor tisular, PDK1, GSK1, Bad, caspasa-9, Forkhead, un antígeno de *Helicobacter pylori*, un antígeno de *Mycobacterium tuberculosis*, y un antígeno del virus de la gripe. Deberá apreciarse de que esta enumeración no es exhaustiva.

En una realización, el ligando multiespecífico comprende una variante o resto dAb anti-SA de la invención y un resto de unión anti-TNFR1, por ejemplo, un dAb anti-TNFR1. Opcionalmente, el ligando sólo tiene un resto de unión anti-TNFR1 (por ejemplo, dAb) para reducir la posibilidad de entrecruzamiento del receptor. En una realización, la variante dAb anti-SA es DOM7h-14-10.

En una realización, el resto de unión anti-TNFR1 es DOM1h-131-206 descrito en el documento WO2008149148. En una realización, el ligando multiespecífico comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de DOM1h-131-206 y la secuencia de aminoácidos de DOM7h-14-10.

En una realización, el resto de unión anti-TNFR1 o dAb es cualquiera de dicho resto o dAb descrito en la solicitud en trámite junto con la presente USSN 61/153.746. En una realización, el resto de unión anti-TNFR1 comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos el 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de DOM1h-574-156, DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-162 o DOM1h-574-180 o la secuencia de aminoácidos de cualquier dAb anti-TNFR1 descrita en la Tabla 3. En una realización, el ligando multiespecífico comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de DOM1h-574-156 y la secuencia de aminoácidos de DOM7h-14-10.

En una realización, el ligando de la invención es una proteína de fusión que comprende una variante o resto de la invención fusionada directa o indirectamente a uno o más polipéptidos. Por ejemplo, la proteína de fusión puede ser una "fusión a fármaco" como se describe en el documento WO2005/118642, que comprende una variante o resto de la invención y un fármaco polipeptídico como se define en esa solicitud PCT.

Como se usa en este documento, "fármaco" se refiere a cualquier compuesto (por ejemplo, molécula orgánica pequeña, ácido nucleico, polipéptido) que puede administrarse a un individuo para producir un efecto benéfico, terapéutico o de diagnóstico mediante la unión a y/o modificando la función de una molécula diana biológica en el individuo. La molécula diana puede ser una molécula diana endógena codificada por el genoma del individuo (por ejemplo, una enzima, receptor, factor de crecimiento, citocina codificada por el genoma del individuo) o una molécula diana exógena codificada por el genoma de un patógeno (por ejemplo, una enzima codificada por el genoma de un virus, bacteria, hongo, nematodo u otro patógeno). Los fármacos adecuados para usar en las proteínas y conjugados de fusión que comprenden una variante de dAb anti-SA de la invención se describen en el documento WO2005/118642 y en el documento WO2006/059106. Por ejemplo, el fármaco puede ser el péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) o una variante, interferón alfa 2b o una variante o exendina-4 o una variante.

En una realización, la descripción proporciona un conjugado de fármaco como se define y se describe en el documento WO2005/118642 y en el documento WO2006/059106, en el que el conjugado comprende una variante o resto de la descripción. En un ejemplo, el fármaco está unido de manera covalente a la variante o resto (por ejemplo, la variante o resto y el fármaco se expresan como parte de un polipéptido sencillo). De manera alternativa, en un ejemplo, el fármaco no está unido o asociado de manera covalente a la variante o resto. El fármaco puede estar unido de manera covalente o no covalente a la variante o resto de manera directa o indirecta (por ejemplo, mediante un enlazante adecuado y/o mediante unión no covalente de parejas de unión complementarios (por ejemplo, biotina y avidina)). Cuando se emplean parejas de unión complementarias, uno de las parejas de unión puede unirse de manera covalente al fármaco directamente o mediante un resto enlazante adecuado y la pareja de unión complementaria puede unirse de manera covalente a la variante o resto directamente o mediante un resto enlazante adecuado. Cuando el fármaco es un polipéptido o péptido, la composición del fármaco puede ser una proteína de fusión, en la que el polipéptido o péptido, fármaco y el resto de unión de polipéptido son partes específicas (restos) de una cadena polipeptídica continua. Como se describe en este documento, los restos de unión al polipéptido y los restos de fármaco polipeptídicos pueden unirse directamente entre sí mediante un enlace peptídico, o unirse mediante un aminoácido, péptido o enlazante polipeptídico adecuado.

Un ligando que contiene una variante (monómero) de dominio variable sencillo o resto de la descripción o más de un dominio variable sencillo o resto (multímero, proteína de fusión, conjugado y ligando de especificidad dual como se define este documento) que se une específicamente a la albúmina de suero, puede comprender adicionalmente una o más entidades seleccionadas de, pero preferiblemente no limitadas, un marcador, un marcaje, un dominio variable sencillo adicional, un dAb, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un marcador y un fármaco. Una o más de estas entidades puede localizarse en el extremo COOH o en el extremo N o en ambos extremos N y COOH del ligando que comprende el dominio variable sencillo o resto, (de dominio variable sencillo de inmunoglobulina o no inmunoglobulina). Una o más de estas entidades pueden localizarse en el extremo COOH, o en el extremo N, o en ambos extremos N y COOH del dominio variable sencillo o resto que se une específicamente a la albúmina de suero del ligando que contiene un dominio variable sencillo (monómero) o resto o más de un dominio variable sencillo o resto (multímero, proteína de fusión, conjugado y ligando de especificidad dual como se define en este documento). Los ejemplos no limitantes de marcadores que pueden

5 posicionarse en uno o ambos de estos extremos incluyen un marcador HA, his o myc. Las entidades, que incluyen uno o más marcas, marcadores y fármacos, pueden unirse al ligando que contiene un dominio variable sencillo (monómero) o más de un dominio variable sencillo o resto (multímero, proteína de fusión, conjugado y ligando de especificidad dual como se define en este documento) que se une a la albúmina de suero, de manera directa o mediante enlazantes, como se describe anteriormente.

10 Un aspecto de la descripción proporciona un producto de fusión, por ejemplo, una proteína de fusión o fusión con un péptido o conjugado con un fármaco NCE (nueva entidad química) que comprende un fármaco polipeptídico fusionado o conjugado (para un NCE) a cualquier variante o resto como se describe anteriormente, en la que la variante o resto es DOM7h-14-10 (o una variante que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de al menos el 95, 96, 97, 98 ó 99% con la secuencia de aminoácidos de DOM7h-14-10). DOM7h-14-10 producen únicamente una modesta disminución de la afinidad cuando se fusiona o se conjuga con la pareja haciéndole útil en los productos de fusión.

15 La invención proporciona una composición que comprende una variante, proteína de fusión, conjugado o ligando de cualquier aspecto de la invención y un diluyente, transportador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 También se incluye en este documento un ácido nucleico aislado que codifica cualquiera de las variantes, restos, proteínas de fusión, conjugados o ligandos descritos en este documento, por ejemplo, un ligando que contiene una variante de dominio variable sencillo (monómero) de la invención o más de una variante de dominio variable sencillo (por ejemplo, multímero, proteína de fusión, conjugado, y ligando de especificidad dual como se define en este documento) que se une específicamente a la albúmina de suero o que se une específicamente a la albúmina de suero humana y al menos a una albúmina de suero no humana o fragmentos funcionalmente activos de los mismos. También se incluye en este documento un vector y/o un vector de expresión, una célula huésped que comprende el vector, por ejemplo, una célula vegetal o animal y/o una línea celular transformada con un vector, un método de expresión y/o de producción de una o más variantes, restos, proteínas de fusión o ligandos que contienen una variante de dominio variable sencillo (monómero) o resto o más de una variante de dominio variable sencillo o resto (por ejemplo, multímero, proteína de fusión, conjugado, y ligando específico dual como se define en este documento) que se une específicamente a la albúmina de suero, o fragmento (o fragmentos) de la misma codificada por dichos vectores, que incluye en algunos casos cultivar la célula huésped de manera que una o más variantes, proteínas de fusión, ligandos o fragmentos de los mismos se expresen y opcionalmente recuperen el ligando que contiene un dominio variable sencillo o resto (monómero) o más de un dominio variable sencillo o resto (por ejemplo, multímero, proteína de fusión, conjugado, y ligando específico dual, como se define en este documento) que se une específicamente a la albúmina de suero, del medio de cultivo de la célula huésped. También se incluyen métodos para poner en contacto un ligando descrito en este documento con albúmina de suero, que incluye albúmina de suero y/o albúmina (o albúminas) de suero no humanas, y/o una o más dianas distintas de la albúmina de suero, en la que las dianas incluyen moléculas biológicamente activas e incluyen proteínas de animales, citocinas como las enumeradas anteriormente e incluyen métodos en los que el poner en contacto se realiza *in vitro* así como la administración de cualquiera de las variantes, restos, proteínas de fusión o ligandos descritos en este documento a un animal huésped individual o célula *in vitro* y/o *ex vivo*. Preferiblemente, la administración de ligandos descritos en este documento que comprenden un dominio variable sencillo (inmunoglobulina o no inmunoglobulina) dirigidos a la albúmina de suero y/o albúmina (o albúminas) de suero no humanas, y uno o más dominios dirigidos a una o más dianas distintas a la albúmina de suero, aumentarán la semivida, incluyendo la semivida T beta y/o terminal del ligando anti-diana. Las moléculas de ácido nucleico que codifican las variantes, proteínas de fusión o dominios sencillos que contienen ligandos o fragmentos de los mismos, incluyendo fragmentos funcionales de los mismos, se contemplan en este documento. Los vectores que codifican las moléculas de ácido nucleico que incluyen, pero preferiblemente no limitan, vectores de expresión, se contemplan en este documento, como también células huésped de una línea celular u organismo que contiene uno o más de estos vectores de expresión. También se contemplan métodos para producir cualquier variante, proteína de fusión o ligando, incluyendo, pero preferiblemente sin limitación, cualquiera de los ácidos nucleicos, vectores y células huésped mencionadas anteriormente.

45 Un aspecto de la invención proporciona un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una variante de acuerdo con la invención o un ligando multiespecífico de la invención o una proteína de fusión de la invención.

50 Un aspecto de la descripción proporciona un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de una variante de DOM7h-14 seleccionada de DOM7h-14-10, DOM7h-14-18, DOM7h-14-28, DOM7h-14-36 y DOM7h-14-19 o una secuencia de nucleótidos que es al menos 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 ó 99% idéntica con respecto a dicha secuencia seleccionada.

55 Un aspecto de la invención proporciona un vector que comprende el ácido nucleico de la invención. Un aspecto de la invención proporciona una célula huésped aislada que comprende el vector.

Se hace referencia al documento WO2008/096158 para detalles de sistemas de vectores de bibliotecas, combinación de dominios variables sencillos, caracterización de ligandos específicos duales, estructura de ligandos específicos duales, estructuras para usar en la construcción de ligandos específicos duales, usos de dAb anti-albúmina de suero y ligandos

multiespecíficos y ligandos que mejoran la semivida y composiciones y formulaciones que comprenden dAb anti-albúmina de suero. Estas descripciones proporcionan una guía de uso con la presente invención, que incluyen variantes, restos, ligandos, proteínas de fusión, conjugados, ácidos nucleicos, vectores, huéspedes y composiciones de la presente invención.

- 5 Las secuencias de la variante DOM7h-11, que no son de acuerdo con la invención, se describen en una Solicitud de Patente provisional de Estados Unidos en trámite junto con la presente titulada IMPROVED ANTI-SERUM ALBUMIN BINDING VARIANTS, presentada el mismo día que la presente solicitud. Estas secuencias de las variantes de DOM7h-11 son las SEQ ID Nº: 1-10 en la solicitud en trámite junto con la presente.

Secuencias

10 **Tabla 1: Secuencias de Aminoácidos de dAbs Variante DOM7h-14**

DOM7h-14-10 (SEC ID Nº: 1)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPIGTMWSYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVP
15 SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DOM7h-14-18 (SEC ID Nº: 2)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPIGTMWSYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVP
20 SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DOM7h-14-19 (SEC ID Nº: 3)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPIGTMWSYQQKPGKAPKLLIWFGSRLQSGVP
25 SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQTGTHPTTFGQGTKVEIKR

DOM7h-14-28 (SEC ID Nº: 4)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPIGTMWSYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVP
30 SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

DOM7h-14-36 (SEC ID Nº: 5)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPIGTTLSWSYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVP
35 SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

Tabla 2: Secuencias de Nucleótidos de dAbs Variante DOM7h-14

35 DOM7h-14-10 (SEC ID Nº: 6)

GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAACC ATCACTTGCC
GGGCAAGTCG TCCGATTGGG ACGATGTTAA GTTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT
GATCTTGTGTT GGTTCCCGGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT
40 TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTG CTACGTACTA CTGTGCGCAG GCTGGGACGC
ATCCTACGAC GTTCGCCAA GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG

DOM7h-14-18 (SEC ID Nº: 7)

GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAACC ATCACTTGCC
GGGCAAGTCG TCCGATTGGG ACGATGTTAA GTTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT
45 GATCCTTGCT TTTTCCCGTT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT
TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTG CTACGTACTA CTGCGCGCAG GCTGGGACGC
ATCCTACGAC GTTCGCCAA GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG

DOM7h-14-19 (SEC ID Nº: 8)

50 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAACC ATCACTTGCC
GGGCAAGTCG TCCGATTGGG ACGATGTTAA GTTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CAAAGCTCCT
GATCTGGTTT GGTTCCCGGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT
TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTG CTACGTACCA CTGTGCGCAG GCGGGGACGC
55 ATCCTACGAC GTTCGCCAA GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG

DOM7h-14-28 (SEC ID Nº: 9)

55 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAACC ATCACTTGCC
GGGCAAGTCG TCCGATTGGG ACGATGTTAA GTTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT
GATCTTGTGTT GGTTCCCGGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACGGAT
60 TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTG CTACGTACTA CTGTGCGCAG ACTGGGACGC

ATCCCACGAC GTTCGGCCAA GGGACCAAGG TGAAATCAA ACGG

DOM7h-14-36 (SEC ID N°: 10)

GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTACCC ATCACTTGCC
 5 GGGCAAGTCG TCCGATTGGG ACGACGTTAA GTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT
 GATCCTTG AATTCCCGTT TGCAAAGTGG GGTCCCCTCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT
 TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTG CTACGTACTA CTGTGCGCAG GCTGGGACGC
 ATCCTACGAC GTTCGGCCAA GGGACCAAGG TGAAATCAA ACGG

10 **Tabla 3: Secuencias de Aminoácidos de dAbs anti-TNFR1**

>DOM1h-509 (SEC ID N°: 11)

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYRMHWVRQAPGKSLEWVSSIDTRGSSTYYADPVKGRFTISRDNSKNTL
 15 YLQMNSLRAEDTAVYYCAKAVTMFSPFFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-510 (SEC ID N°: 12)

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFADYGMRWVRQAPGKGLEWVSSITRTGRVTTYADSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWRNRHGEYLADFDYWGQGTLTVSS

20 >DOM1h-543 (SEC ID N°: 13)

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFMRYRMHWVRQAPGKGLEWVSSIDSNGSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRTERSPVFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-549 (SEC ID N°: 14)

25 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVDYEMHWVRQAPGKGLEWVSSISESGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL
 YLQMNSLRAEDTAVYYCAKRRFSASTFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574 (SEC ID N°: 15)

30 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGHWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-1 (SEC ID N°: 16)

35 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPEFYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-2 (SEC ID N°: 17)

40 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-7 (SEC ID N°: 18)

45 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-8 (SEC ID N°: 19)

50 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKPEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
 LYMQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-9 (SEC ID N°: 20)

55 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
 LYMQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-10 (SEC ID N°: 21)

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKYSMGWVRQAPGKDLEWVSQISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
 60 LYMQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-11 (SEC ID N°: 22)

LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPEFDHWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-12 (SEC ID N°: 23)

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDHTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-13 (SEC ID Nº: 24)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

5 >DOM1h-574-14 (SEC ID Nº: 25)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

10 >DOM1h-574-15 (SEC ID Nº: 26)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDHTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

15 >DOM1h-574-16 (SEC ID Nº: 27)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

20 >DOM1h-574-17 (SEC ID Nº: 28)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDHTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

25 >DOM1h-574-18 (SEC ID Nº: 29)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKYSMGWVRQAPGKDLEWVSQISNTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

30 >DOM1h-574-19 (SEC ID Nº: 30)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKYSMGWVRQAPGKDLEWVSQISNTGDHTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

35 >DOM1h-574-25 (SEC ID Nº: 31)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFVYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-26 (SEC ID Nº: 32)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT

40 >DOM1h-574-27 (SEC ID Nº: 33)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPFEYWQGTLTVSS

>DOM1h-574-28 (SEC ID Nº: 34)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT

45 >DOM1h-574-29 (SEC ID Nº: 35)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFEYWQGTLTVSS

50 >DOM1h-574-30 (SEC ID Nº: 36)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAAYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-31 (SEC ID Nº: 37)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDNSKNT

55 >DOM1h-574-32 (SEC ID Nº: 38)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFNYWGQGTLTVSS

60 >DOM1h-574-33 (SEC ID Nº: 39)

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNS
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVVPFDNWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-35 (SEC ID N°: 40)

5 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFITYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
YLMQNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFQYWQGTLTVSS

>DOM1h-574-36 (SEC ID N°: 41)

10 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWQGTLTVSS

>DOM1h-574-37 (SEC ID N°: 42)

15 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWQGTLTVSS

>DOM1h-574-38 (SEC ID N°: 43)

20 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRYYADAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWQGTLTVSS

>DOM1h-574-40 (SEC ID N°: 45)

25 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFKYWQGTLTVSS

>DOM1h-574-53 (SEC ID N°: 46)

30 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGERRYYADSVKGRFTISRDNPKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFEYWQGTLTVSS

>DOM1h-574-54 (SEC ID N°: 47)

35 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVNYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFYEWQGTLTVTS

>DOM1h-574-65 (SEC ID N°: 48)

40 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFVYWQGTLTVSS

>DOM1h-574-66 (SEC ID N°: 49)

45 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPFEYWQGTLTVSS

>DOM1h-574-67 (SEC ID N°: 50)

50 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVVPFEYWQGTLTVSS

>DOM1h-574-68 (SEC ID N°: 51)

55 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFEYWQGTLTVSS

>DOM1h-574-69 (SEC ID N°: 52)

60 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWQGTLTVSS

>DOM1h-574-70 (SEC ID N°: 53)

65 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAVYTGRWEPEFVYWQGTLTVSS

>DOM1h-574-71 (SEC ID N°: 54)

70 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPFEYWQGTLTVSS

>DOM1h-574-72 (SEC ID Nº: 55)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

5 >DOM1h-574-73 (SEC ID Nº: 56)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRFPEYWGQGTLTVSS

10 >DOM1h-574-74 (SEC ID Nº: 57)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

15 >DOM1h-574-75 (SEC ID Nº: 58)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYYDDSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEVFVYWGQGTLTVSS

20 >DOM1h-574-76 (SEC ID Nº: 59)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYYDDSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-77 (SEC ID Nº: 60)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYYDDSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

25 >DOM1h-574-78 (SEC ID Nº: 61)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYYDDSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFEYWGQGTLTVSS

30 >DOM1h-574-79 (SEC ID Nº: 62)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYYDDSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-84 (SEC ID Nº: 63)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRRYYADAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEVFVYWGQGTLTVSS

35 >DOM1h-574-85 (SEC ID Nº: 64)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRRYYADAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPFEYWGQGTLTVSS

40 >DOM1h-574-86 (SEC ID Nº: 65)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRRYYADAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-87 (SEC ID Nº: 66)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRRYYADAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFEYWGQGTLTVSS

45 >DOM1h-574-88 (SEC ID Nº: 67)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRRYYADAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-90 (SEC ID Nº: 68)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKFSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

55 >DOM1h-574-91 (SEC ID Nº: 69)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDNSKNTL
YLMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-92 (SEC ID Nº: 70)

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYYDDSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFVYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-93 (SEC ID N°: 71)

5 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYYDDSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFVYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-94 (SEC ID N°: 72)

10 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAAYYCAIYTGRWPDFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-95 (SEC ID N°: 73)

15 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAAYYCAIYTGRWPDFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-96 (SEC ID N°: 74)

20 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRRTYYAHHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPDFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-98 (SEC ID N°: 76)

25 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYYDDSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPDFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-99 (SEC ID N°: 77)

30 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYYDDSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPDFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-100 (SEC ID N°: 78)

35 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISAWGDRTYYADSVKGRFTISRDNSKN
TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-101 (SEC ID N°: 79)

40 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISDGGRTRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-102 (SEC ID N°: 80)

45 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISDSGYRTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-103 (SEC ID N°: 81)

50 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISDGGRTRYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-104 (SEC ID N°: 82)

55 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISDKGTRTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-105 (SEC ID N°: 83)

60 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISSETGRRTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-106 (SEC ID N°: 84)

65 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQINNTGSTTYYADSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-107 (SEC ID N°: 85)

70 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTADRRTYYAHHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-108 (SEC ID Nº: 86)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

5 >DOM1h-574-109 (SEC ID Nº: 87)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

10 >DOM1h-574-110 (SEC ID Nº: 88)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

15 >DOM1h-574-111 (SEC ID Nº: 89)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYDDSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFEYWGQGTLTVSS

20 >DOM1h-574-112 (SEC ID Nº: 90)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYTHSVKGRFTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

25 >DOM1h-574-113 (SEC ID Nº: 91)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRRYYAHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

30 >DOM1h-574-114 (SEC ID Nº: 92)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQILNTADRTYYDHSVKGRFTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

35 >DOM1h-574-115 (SEC ID Nº: 93)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYDHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

40 >DOM1h-574-116 (SEC ID Nº: 94)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRRYYAHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

45 >DOM1h-574-117 (SEC ID Nº: 95)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAVTGRWVSFEYWGQGTLTVSS

50 >DOM1h-574-119 (SEC ID Nº: 97)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCALYTGRWVSFEYWGQGTLTVSS

55 >DOM1h-574-120 (SEC ID Nº: 98)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAVTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

60 >DOM1h-574-121 (SEC ID Nº: 99)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCALYTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-122 (SEC ID Nº: 100)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTADRRYYAHSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-123 (SEC ID Nº: 101)

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRYYADAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEVFVYWGQGTLTVSS

5 >DOM1h-574-124 (SEC ID N°: 102)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRYYAHAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEVFVYWGQGTLTVSS

10 >DOM1h-574-125 (SEC ID N°: 103)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTADRYYADAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEVFVYWGQGTLTVSS

15 >DOM1h-574-126 (SEC ID N°: 104)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRYYAHAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEVFVYWGQGTLTVSS

20 >DOM1h-574-128 (SEC ID N°: 106)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTADRYYAHAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEVFVYWGQGTLTVSS

25 >DOM1h-574-129 (SEC ID N°: 107)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRYYADAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEVFVYWGQGTLTVSS

30 >DOM1h-574-130 (SEC ID N°: 108)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRYYADAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEVFVYWGQGTLTVSS

35 >DOM1h-574-131 (SEC ID N°: 109)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRYYDHSVKGRTFISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

40 >DOM1h-574-132 (SEC ID N°: 110)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRYYDHSVKGRTFISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFEYWGQGTLTVSS

45 >DOM1h-574-133 (SEC ID N°: 111)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRYYDHSVKGRTFISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEVFVYWGQGTLTVSS

50 >DOM1h-574-134 (SEC ID N°: 112)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRYYSHSVKGRTFISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

55 >DOM1h-574-135 (SEC ID N°: 113)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRYYTHSVKGRTFISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

60 >DOM1h-574-137 (SEC ID N°: 114)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRYYDAVKGRFTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEVFVYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-138 (SEC ID N°: 115)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRYYAHHSVKGRTFISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-139 (SEC ID N°: 116)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRYYAHHSVKGRTFISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-140 (SEC ID N°: 117)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTGDRYYDDSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFVYWGQGTLTVSS

5 >DOM1h-574-141 (SEC ID N°: 118)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRRYYDDSVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFVYWGQGTLTVSS

10 >DOM1h-574-142 (SEC ID N°: 119)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRYYDHSVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFVYWGQGTLTVSS

15 >DOM1h-574-143 (SEC ID N°: 120)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTGDRYYDDAVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFVYWGQGTLTVSS

20 >DOM1h-574-144 (SEC ID N°: 121)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTGDRYYDDAVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFVYWGQGTLTVSS

25 >DOM1h-574-145 (SEC ID N°: 122)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTGDRYYDDAVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFVYWGQGTLTVSS

30 >DOM1h-574-146 (SEC ID N°: 123)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHHSVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFVYWGQGTLTVSS

35 >DOM1h-574-148 (SEC ID N°: 125)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHHSVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFAYWGQGTLTVSS

40 >DOM1h-574-149 (SEC ID N°: 126)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHHSVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWGPFYWGQGTLTVSS

45 >DOM1h-574-150 (SEC ID N°: 127)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHHSVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFQYWGQGTLTVSS

50 >DOM1h-574-151 (SEC ID N°: 128)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHHSVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

55 >DOM1h-574-152 (SEC ID N°: 129)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHHSVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFQYWGQGTLTVSS

60 >DOM1h-574-153 (SEC ID N°: 130)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHHSVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-154 (SEC ID N°: 131)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRYYDHSVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-155 (SEC ID N°: 132)

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHHSVKGRTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

5 >DOM1h-574-156 (SEC ID Nº: 133)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHHSVKGRTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

10 >DOM1h-574-157 (SEC ID Nº: 134)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYDHSVKGRTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRFPEYWGQGTLTVSS

15 >DOM1h-574-158 (SEC ID Nº: 135)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYDHSVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFEYWGQGTLTVSS

20 >DOM1h-574-159 (SEC ID Nº: 136)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYDHSVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEFPVYWGQGTLTVSS

25 >DOM1h-574-160 (SEC ID Nº: 137)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYDHSVKGRTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEFPVYWGQGTLTVSS

30 >DOM1h-574-161 (SEC ID Nº: 138)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYSHSVKGRTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

35 >DOM1h-574-162 (SEC ID Nº: 139)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYSHSVKGRTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

40 >DOM1h-574-163 (SEC ID Nº: 140)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYTHSVKGRTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

45 >DOM1h-574-164 (SEC ID Nº: 141)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYTHSVKGRTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

50 >DOM1h-574-165 (SEC ID Nº: 142)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHHSVKGRTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

55 >DOM1h-574-166 (SEC ID Nº: 143)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHHSVKGRTISRDNSKNTL
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

60 >DOM1h-574-167 (SEC ID Nº: 144)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRRYYDHSVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-169 (SEC ID Nº: 145)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRTYYAHHSVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-170 (SEC ID Nº: 146)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHAVKGRTISRDNSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-171 (SEC ID Nº: 147)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRTYYDHSVKGRTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-172 (SEC ID Nº: 148)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRTYYDHAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVVPFEYWGQGTLTVSS

5 >DOM1h-574-173 (SEC ID Nº: 149)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRRYYAHAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

10 >DOM1h-574-174 (SEC ID Nº: 150)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRRYYAHAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

15 >DOM1h-574-175 (SEC ID Nº: 151)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRRYYAHAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

20 >DOM1h-574-176 (SEC ID Nº: 152)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRRYYDHAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

25 >DOM1h-574-177 (SEC ID Nº: 153)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRRYYDHAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

30 >DOM1h-574-178 (SEC ID Nº: 154)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRRYYDHAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGTLTVSS

35 >DOM1h-574-179 (SEC ID Nº: 155)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRRYYDAVKGRFTITRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPEFVYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-180 (SEC ID Nº: 156)
EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRTYYAHAVKGRFTISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVVPFEYWGQGTLTVSS

Tabla 4: Secuencias de Nucleótidos de dAbs anti-TNFR1

40 >DOM1h-509 (SEC ID Nº: 157)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTAGTCAGTATAGGATGCATTGGTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGAGTCTAGAGTGGTCTCAAGT
ATTGATACTAGGGTTCGTCTACATACTACCGCAGACCCCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCACAATTCAA
GAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGTGACG
45 ATGTTTCTCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-510 (SEC ID Nº: 158)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGCTATTAGGATGCATTGGTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGTCTCATCT
50 ATTACGCGGACTGGTCGTGTTACATACTACCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATGGCGAA
TCGGCATGGTAGTATCTGCTGATTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-543 (SEC ID Nº: 159)
55 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTATGAGGTATAGGATGCATTGGTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGTCTCATCG
ATTGATTCTAATGGTTAGTACATACTACCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCACAATTCAA
GAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGATCGTACG
GAGCGTTGCCGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-549 (SEC ID Nº: 160)
60 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC

CGGATTCACCTTGGTGTATTAGAGATGCATTGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCT
ATTAGTGAGAGTGGTACGACGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCACATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGAAACGTCGTT
TTCTGCTTCTACGTTGACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

5

>DOM1h-574 (SEC ID N°: 161)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTAAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCACATCTCCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGG
GTCATTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

10

>DOM1h-574-1 (SEC ID N°: 162)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTAAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCACATCTCCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGG
GTCGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

20

>DOM1h-574-2 (SEC ID N°: 163)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTAAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCACATCTCCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGG
GTCGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

25

>DOM1h-574-4 (SEC ID N°: 164)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTAAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCACATCTCCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGG
GTCGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

30

>DOM1h-574-180 (SEC ID N°: 165)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTAAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACCGCGGTGAAGGGCCGGTCACCACATCTCCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCTGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGATATATACGG
GCGTTGGGTGCCTTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

40

>DOM1h-574-7 (SEC ID N°: 166)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTAAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCACATCTCCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGATATATACGG
GTCGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

45

>DOM1h-574-8 (SEC ID N°: 167)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTAAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAG
ATTTCGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCACATCTCCCGCGACAATTCCA
GAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
CGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACAGTCTCGAGC

50

>DOM1h-574-9 (SEC ID N°: 168)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTAAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCACATCTCCCGCGACAATTCCA
AAGAACACGCTGTATATGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
TCGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

55

>DOM1h-574-10 (SEC ID N°: 169)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGGTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGAAGGATCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCCAGGACACC CGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 5 GTCGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

 >DOM1h-574-11 (SEC ID Nº: 170)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCAGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGGTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGAAGGCTAGAGTGGGTCTCACA
 10 GATTCGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCCAGGACACC CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

 >DOM1h-574-12 (SEC ID Nº: 171)
 15 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGGTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGAAGGCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTGATCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCCAGGACACC CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGG
 20 TCGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

 >DOM1h-574-13 (SEC ID Nº: 172)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGGTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGAAGGCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTGATCGTACATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
 25 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCCAGGACACC CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

 >DOM1h-574-14 (SEC ID Nº: 173)
 30 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGGTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGAAGGCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTGATCGTACATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCCAGGACACC CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGG
 35 GTCGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

 >DOM1h-574-15 (SEC ID Nº: 174)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGGTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGAAGGCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTGATCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCCAGGACACC CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGG
 40 TCGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

 >DOM1h-574-16 (SEC ID Nº: 175)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGGTAAGTATTCGATGGGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGAAGGCTAGAGTGGGTCTCACAG
 45 ATTGAAATACGGGTGATCGTACATACACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCCAA
 GAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCCAGGACACC CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGG
 CGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACAGTCTCGAGC

 >DOM1h-574-17 (SEC ID Nº: 176)
 50 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGGTAAGTATTCGATGGGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGAAGGCTAGAGTGGGTCTCACAG
 ATTGAAATACGGGTGATCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCCAA
 GAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCCAGGACACC CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGG
 55 CGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACAGTCTCGAGC

 >DOM1h-574-18 (SEC ID Nº: 177)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGGTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGAAGGATCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTGATCGTACATACACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
 60 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCCAGGACACC CGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-19 (SEC ID Nº: 178)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGATCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCA
 5 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 TCGTGGGAGCCTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-25 (SEC ID Nº: 179)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCA
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 10 GTCGTTGGGAGCCTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-26 (SEC ID Nº: 180)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCA
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 15 GTCGTTGGGAGCCTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-27 (SEC ID Nº: 181)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCA
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 20 GTCGTTGGGAGCCTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-28 (SEC ID Nº: 182)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCA
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 25 GCGTTGGGTGCCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-29 (SEC ID Nº: 183)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCA
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 30 GTCGTTGGGAGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-30 (SEC ID Nº: 184)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCA
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 35 GTCGTTGGGAGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-31 (SEC ID Nº: 185)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACTGCTATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCA
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 40 TCGTTGGGAGCCTTAAACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-32 (SEC ID Nº: 186)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCA
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 45 GTCGGTGGGAGCCTTGTAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-33 (SEC ID Nº: 187)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATTGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 5 GATTCGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
 AAGAACACTCGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTCGTTGGGTGCCTTGACAACGGGACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-35 (SEC ID Nº: 188)
 10 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTATTACGTATTGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
 AAGAACACCGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTGACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-36 (SEC ID Nº: 189)
 15 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATTGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
 20 AAGAACACCGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTGACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-37 (SEC ID Nº: 190)
 25 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTTAAGTATTGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAG
 ATTGAAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCCAA
 GAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 CGTGGGAGCCTTGACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-38 (SEC ID Nº: 191)
 30 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATTGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
 AAGAACACCGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 35 GTCGTTGGGAGCCTTGACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-39 (SEC ID Nº: 192)
 40 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATTGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACCGCGGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
 AAGAACACCGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTGACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-40 (SEC ID Nº: 193)
 45 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATTGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
 AAGAACACCGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTGAAACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-53 (SEC ID Nº: 194)
 50 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTAGTAAGTATTGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTGAGCGTAGATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
 55 AAGAACACCGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTCGGTGGGAGCCTTGAAACTACTGGGTCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-54 (SEC ID Nº: 195)
 60 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATTGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
 AAGAACACCGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG

GTCGTTGGGAGCCTATGAGTACTGGGTACAGGAACCCCTGGTCACCGTCACGAGC

>DOM1h-574-65 (SEC ID N°: 196)

5 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGAACATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCACATCTCCGCGATAATTCC
AAGAACACACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGTTGGGAGCCTTTGTTACTGGGTACAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-66 (SEC ID N°: 197)

10 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGAACATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCACATCTCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
15 GTCGTTGGAAGCCTTTGAGTACTGGGTACAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-67 (SEC ID N°: 198)

20 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGAACATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCACATCTCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
GCGTTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTACAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-68 (SEC ID N°: 199)

25 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGAACATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCACATCTCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGTTGGAGGCCTTGAGTACTGGGTACAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-69 (SEC ID N°: 200)

30 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGAACATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCACATCTCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTACAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-70 (SEC ID N°: 201)

40 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGAACATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCACATCTCCGCGACAATTCCA
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGGTATATACGG
TCGTTGGAGCCTTGAGTACTGGGTACAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-71 (SEC ID N°: 202)

45 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGAACATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCACATCTCCGCGACAATTCCA
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
50 TCGTTGGAAGCCTTGAGTACTGGGTACAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-72 (SEC ID N°: 203)

55 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGAACATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCACATCTCCGCGACAATTCCA
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
GCGTTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTACAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-73 (SEC ID N°: 204)

60 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGAACATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCACATCTCCGCGACAATTCCA

AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTCGTGGCAGGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
TCGTTGGAGGCCTTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

5 >DOM1h-574-74 (SEC ID Nº: 205)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTCGTGGCAGGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
TCGGTGGCGCTTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

10 >DOM1h-574-75 (SEC ID Nº: 206)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
15 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTCGTGGCAGGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGTTGGAGGCCTTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-76 (SEC ID Nº: 207)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
20 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTCGTGGCAGGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGTTGGAAGCCTTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

25 >DOM1h-574-77 (SEC ID Nº: 208)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
30 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTCGTGGCAGGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
GGCGTTGGGTGCCTTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-78 (SEC ID Nº: 209)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
35 GATTCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTCGTGGCAGGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGTTGGAGGCCTTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

40 >DOM1h-574-79 (SEC ID Nº: 210)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTCGTGGCAGGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
45 GTCGGTGGCGCCTTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-84 (SEC ID Nº: 211)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACCGGGTAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
50 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTCGTGGCAGGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGTTGGAGGCCTTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-85 (SEC ID Nº: 212)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACCGGGTAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTCGTGGCAGGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGTTGGAAGCCTTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

60 >DOM1h-574-86 (SEC ID Nº: 213)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGGCCCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA

GATTCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCCGTGAAGGGCGGTTACCATCTCCCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAAGACACC CGCGTATATTACTGTGCGATATACGG
GCGTTGGGTGCCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCCGCTCGAGC

5 >DOM1h-574-87 (SEC ID Nº: 214)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAAGTATTGATGGGTGGGTCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
10 GATTCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCCGTGAAGGGCGGTTACCATCTCCCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACC CGCGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGTTGGAGGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCCGCTCGAGC

>DOM1h-574-88 (SEC ID Nº: 215)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAAGTATTGATGGGTGGGTCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
15 GATTCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCCGTGAAGGGCGGTTACCATCTCCCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACC CGCGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCCGCTCGAGC

>DOM1h-574-90 (SEC ID Nº: 216)
20 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTTGAAGTTGATGGGTGGGTCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACC CGCGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCCGCTCGAGC

25 >DOM1h-574-91 (SEC ID Nº: 217)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTTGAAGTATTGATGGGTGGGTCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGACAATTCC
30 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACC CGCGTATATTACTGTGCGATATACGG
TCGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCCGCTCGAGC

>DOM1h-574-92 (SEC ID Nº: 218)
35 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTTCAAGTATTGATGGGTGGGTCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACC CGCGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGTTGGAGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCCGCTCGAGC

40 >DOM1h-574-93 (SEC ID Nº: 219)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTTGAAGTATTGATGGGTGGGTCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACC CGCGTATATTACTGTGCGATATACGG
45 GTCGTTGGAGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCCGCTCGAGC

>DOM1h-574-94 (SEC ID Nº: 220)
50 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAAGTATTGATGGGTGGGTCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACC CGCGGATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGGTGGCCGACTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCCGCTCGAGC

>DOM1h-574-95 (SEC ID Nº: 221)
55 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAAGTATTGATGGGTGGGTCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACC CGCGGATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGGTGGCCGACTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCCGCTCGAGC

>DOM1h-574-96 (SEC ID Nº: 222)
60 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC

CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCGCCAGGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACTGCTGATCGTACACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGGTGGCCCAGTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 5 >DOM1h-574-97 (SEC ID N°: 223)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGTGGGTCGCCAGGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACTGCTGATCGTACACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 10 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGGTGGCCCAGTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-98 (SEC ID N°: 224)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 15 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGTGGGTCGCCAGGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTGGTGGCCCAGTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 20 >DOM1h-574-99 (SEC ID N°: 225)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGTGGGTCGCCAGGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 25 GTGGTGGCCCAGTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-100 (SEC ID N°: 226)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTGGGTCGCCAGGGCTCCAGGGAAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAG
 30 ATTCGGCCTGGGTGACAGGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGTTGGGAGCCTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-101 (SEC ID N°: 227)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTGGGTCGCCAGGGCTCCAGGGAAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGGACGGCGGTACAGGGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 40 GTGGTGGGAGCCTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-102 (SEC ID N°: 228)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTGGGTCGCCAGGGCTCCAGGGAAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAG
 ATTCGGACTCCGGTACCGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 45 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGTTGGGAGCCTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-103 (SEC ID N°: 229)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTGGGTCGCCAGGGCTCCAGGGAAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGGACGGGGTACCGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 CAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 50 GGTGGTGGGAGCCTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-104 (SEC ID N°: 230)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTGGGTCGCCAGGGCTCCAGGGAAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAG
 ATTCGGACAAGGGTACCGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGAACCCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 55 TCGTTGGGAGCCTTGACTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-105 (SEC ID N°: 231)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAG
 ATTGGAGACCGGTCGAGGACATACTACCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 5 TCGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAGGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-106 (SEC ID Nº: 232)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAG
 10 GATTAACAATACGGGTTGACCACATACTACCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGTTGGGAGCCTTTGACTACTGGGTCAGGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-107 (SEC ID Nº: 233)
 15 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAG
 GATTCGAATACTGCTGATCGTACATACTACCGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 20 GCGTTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTCAGGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-108 (SEC ID Nº: 234)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAG
 25 GATTCGAATACTGCTGATCGTACATACTACCGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGGTGGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAGGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-109 (SEC ID Nº: 235)
 30 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAG
 GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACCGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 35 GCGTTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTCAGGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-110 (SEC ID Nº: 236)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAG
 40 GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACCGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGGTGGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAGGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-111 (SEC ID Nº: 237)
 45 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAG
 GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACCGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 50 TCGTTGGAGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAGGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-112 (SEC ID Nº: 238)
 55 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAG
 GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACACACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGGTGGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAGGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-113 (SEC ID Nº: 239)
 60 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGATGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAG
 GATTCGAATACTGCTGATCGCAGATACTACCGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCAGGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGGTGGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAGGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-114 (SEC ID N°: 240)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATTCGATGGGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTTGAATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 5 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-115 (SEC ID N°: 241)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 10 CGGATTCACCTTGTAAGTATTCGATGGGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-116 (SEC ID N°: 242)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATTCGATGGGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 20 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-117 (SEC ID N°: 243)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATTCGATGGGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGCTAGAGTGGGTCTCACA
 25 GATTCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-118 (SEC ID N°: 244)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATTCGATGGGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 30 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGGTATACTGG
 GCGTTGGGTGTCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-119 (SEC ID N°: 245)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATTCGATGGGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 40 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGCTATACTGG
 GCGTTGGGTGTCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-120 (SEC ID N°: 246)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATTCGATGGGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 45 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGGTATACTGG
 GCGTTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-121 (SEC ID N°: 247)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATTCGATGGGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 50 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGCTATACTGG
 GCGTTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-122 (SEC ID N°: 248)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATTCGATGGGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTGCGATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGGACAATTCCA
 60 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-123 (SEC ID N°: 249)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATCGATGGGGTGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 5 GATTGCAATACTGCTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCCTCTCCGCGACAATTCC
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTTGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-124 (SEC ID N°: 250)
 10 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATCGATGGGGTGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTGCAATACTGGCGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCCTCTCCGCGACAATTCC
 15 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTTGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-125 (SEC ID N°: 251)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATCGATGGGGTGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 20 GATTGCAATACTGCTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCCTCTCCGCGACAATTCC
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTTGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-126 (SEC ID N°: 252)
 25 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATCGATGGGGTGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTGCAATACTGGGTGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCCTCTCCGCGACAATTCC
 30 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTTGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-127 (SEC ID N°: 253)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATCGATGGGGTGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 35 GATTGCAATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCCTCTCCGCGACAATTCC
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTTGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-128 (SEC ID N°: 254)
 40 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATCGATGGGGTGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTGCAATACTGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCCTCTCCGCGACAATTCC
 45 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTTGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-129 (SEC ID N°: 255)
 50 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATCGATGGGGTGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTGCAATACTGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCCTCTCCGCGACAATTCC
 55 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTTGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-130 (SEC ID N°: 256)
 60 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATCGATGGGGTGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTGCAATACTGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCCTCTCCGCGACAATTCC
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTCGTTGGGAGCCTTTGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-131 (SEC ID N°: 257)
 65 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTCGCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTAAGTATCGATGGGGTGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTGCGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCGGTTACCCTCTCCGCGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG

ES 2 654 929 T3

TCGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-132 (SEC ID N°: 258)

5 CGGATTCACCTTGTTAAAGTATCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAGGCCTTGAGTACTGGGTAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCGAGC

10 >DOM1h-574-133 (SEC ID N°: 259)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC20 CGGATTCACCTTGTTAAAGTATCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTGAGTACTGGGTAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCGAGC

15 >DOM1h-574-134 (SEC ID N°: 260)

20 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC CGGATTCACCTTGTTAAAGTATCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGGATACTGCTGATCGTACATACTACACACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGCGTTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCGAGC

25 >DOM1h-574-135 (SEC ID N°: 261)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC25 CGGATTCACCTTGTTAAAGTATCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGGATACTGCTGATCGTACATACTACACACACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGCGTTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCGAGC

30 >DOM1h-574-137 (SEC ID N°: 262)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC35 CGGATTCACCTTGTTAAAGTATCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGGATACTGCTGATCGTACATACTACACAGACGCGGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTGAGTACTGGGTAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCGAGC

40 >DOM1h-574-138 (SEC ID N°: 263)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC CGGATTCACCTTTCAAGTATCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGGATACTGCTGATCGTACATACTACCGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGCGCCTTGAGTACTGGGTAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCGAGC

45 >DOM1h-574-139 (SEC ID N°: 264)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC50 CGGATTCACCTTTGAAGTATCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGGATACTGCTGATCGTACATACTACGACACACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGCGCCTTGAGTACTGGGTAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCGAGC

55 >DOM1h-574-140 (SEC ID N°: 265)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC CGGATTCACCTTTCAAGTATCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTGAGTACTGGGTAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCGAGC

60 >DOM1h-574-141 (SEC ID N°: 266)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC CGGATTCACCTTTCAAGTATCGATGGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTGAGTACTGGGTAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCGAGC

AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
TCGTTGGGAGCCTTTGTCTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-142 (SEC ID N°: 267)

5 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTTCAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATCACTGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
TCGTTGGGAGCCTTTGTCTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-143 (SEC ID N°: 268)

10 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTTCAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACGCGGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
15 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGTTGGGAGCCTTTGTCTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-144 (SEC ID N°: 269)

20 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTTCAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATCACTGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
25 TCGTTGGGAGCCTTTGTCTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-145 (SEC ID N°: 270)

30 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTTCAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACGCGGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
35 GTCGTTGGGAGCCTTTGTCTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-146 (SEC ID N°: 271)

40 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGGATACGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
45 GTCGTTGGGAGCCTTTGTCTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-147 (SEC ID N°: 272)

50 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGGATACGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
55 TCGTTGGGAGCCTTTGTCTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-148 (SEC ID N°: 273)

60 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGGATACGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
65 TCGTTGGGAGCCTTTGTCTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-149 (SEC ID N°: 274)

70 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
GATTGCGGATACGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
75 TCGTTGGGAGCCTTTGTCTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-150 (SEC ID N°: 275)

80 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA

GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGAAATGAACAGCCTCGTGCCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
TCGTTGGGAGCCTTCAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

5 >DOM1h-574-151 (SEC ID N°: 276)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGAAATGAACAGCCTCGTGCCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
10 TCGTTGGCGCCTTCAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-152 (SEC ID N°: 277)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTAGAGTGGGTCTCACA
15 GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGAAATGAACAGCCTCGTGCCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
TCGTTGGCGCCTTCAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-153 (SEC ID N°: 278)
20 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGAAATGAACAGCCTCGTGCCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
25 TCGTTGGGTGCCTTCAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-154 (SEC ID N°: 279)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTTAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGGATACCGGTGTATCGTAGATACTACGATCACTGTGAAGGGCCGTTACTATCTCCCGCGACAATTCCA
30 AGAACACGCTGTATCTGAAATGAACAGCCTCGTGCCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
TCGGTGGCGCCTTCAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-155 (SEC ID N°: 280)
35 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTTGAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGAAATGAACAGCCTCGTGCCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACTGG
40 GCGTTGGGTGCCTTCAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-156 (SEC ID N°: 281)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTTCAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGAAATGAACAGCCTCGTGCCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
45 GCGTTGGGTGCCTTCAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-157 (SEC ID N°: 282)
50 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTTGAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGAAATGAACAGCCTCGTGCCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
TCGTTGGAGGCCTTCAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-158 (SEC ID N°: 283)
55 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTTCAAGTATTGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTAGAGTGGGTCTCACA
GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGAAATGAACAGCCTCGTGCCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
TCGTTGGAGGCCTTCAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-159 (SEC ID N°: 284)
60 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC

CGGATTCACCTTTCAAGTATTCGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGTTGGGAGCCTTGACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 5 >DOM1h-574-160 (SEC ID N°: 285)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTTGAAGTATTCGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 10 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGTTGGGAGCCTTGACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-161 (SEC ID N°: 286)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 15 CGGATTCACCTTTGAAGTATTCGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 GCGTTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-162 (SEC ID N°: 287)
 20 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTTCAAGTATTCGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACACACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 GCGTTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 25 >DOM1h-574-163 (SEC ID N°: 288)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTTCAAGTATTCGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACACACACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 30 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 GCGTTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-164 (SEC ID N°: 289)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 35 CGGATTCACCTTTGAAGTATTCGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACACACACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 GCGTTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 40 >DOM1h-574-165 (SEC ID N°: 290)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTTCAAGTATTCGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGACACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 45 TCGTTGGGCCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-166 (SEC ID N°: 291)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTTGAAGTATTCGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 50 GATTCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGACACTCCGTGAAGGGCCGGTCACCCTCCCGCGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGTTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-167 (SEC ID N°: 292)
 55 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTTGAAGTATTCGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCGGATACCGGTAGCTGAGATACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTCACTATCTCCCGCGACAATTCCA
 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGGG
 TCGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 60 >DOM1h-574-168 (SEC ID N°: 293)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTCGCTCTCTGTGCAGCCTC

CGGATTCACCTTTCAAGTATTCGATGGGTGGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTCCGGATACCGGTGATCGTAGATACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTCACTATCTCCCGCAGAACATTCA
 AGAACACGCGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 TCGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 5 >DOM1h-574-169 (SEC ID N°: 294)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTGCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTCAACCCTCCCGCAGAACATTCA
 10 AGAACACGCGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 CGGTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-170 (SEC ID N°: 295)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 15 CGGATTCACCTTTAAGTATTCGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAG
 ATTTGGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACCGCGGTGAAGGGCCGGTCAACCCTCCCGCAGAACATTCAA
 GAACACGCGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 CGTTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 20 >DOM1h-574-171 (SEC ID N°: 296)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTGCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTCAACCCTCCCGCAGAACATTCA
 25 AGAACACGCGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 CGGTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-172 (SEC ID N°: 297)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 30 GATTGCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACCGCGGTGAAGGGCCGGTCAACCCTCCCGCAGAACATTCC
 AAGAACACGCGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 CGGTGGGTGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-173 (SEC ID N°: 298)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTGCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTCAACCCTCCCGCAGAACATTCC
 35 AAGAACACGCGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-174 (SEC ID N°: 299)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTTCGGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACCGCGGTGAAGGGCCGGTCAACCCTCCCGCAGAACATTCC
 40 AAGAACACGCGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-175 (SEC ID N°: 300)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTGCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACCGCGGTGAAGGGCCGGTCAACCCTCCCGCAGAACATTCC
 AAGAACACGCGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 >DOM1h-574-176 (SEC ID N°: 301)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 CGGATTCACCTTGTTAAGTATTCGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACA
 GATTTCGGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATCACCGCGGTGAAGGGCCGGTCAACCCTCCCGCAGAACATTCC
 AAGAACACGCGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
 GTGGTGGCGCCTTGAGTACTGGGTCAAGGAACCTGGTACCGTCTCGAGC
 45 >DOM1h-574-177 (SEC ID N°: 302)
 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC

CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGTGGGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAC
GATTGCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATCACCGGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGACAATTCC
AAGAACACCGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGGTGGCGCCTTTGAGTACTGGGTCAAGGGACCCTGGTACCGTCTCGAGC

5 >DOM1h-574-178 (SEC ID Nº: 303)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTGTAAAGTATTCGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAC
GATTGCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATCACCGGTGAAGGGCCGGTACCATCTCCCGACAATTCCA
10 AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
TCGGTGGCGCCTTTGAGTACTGGGTCAAGGGACCCTGGTACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-179 (SEC ID Nº: 304)
GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCTGTGCAGCCTC
15 CGGATTCACCTTTCAAGTATTCGATGGGTGGGTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAC
GATTTCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATGACCGGTGAAGGGCCGGTACCATCACCCGCGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATACGG
GTCGGTGGAGCCTTTGTACTGGGTCAAGGGACCCTGGTACCGTCTCGAGC

20 Tabla 5: Fusiones dAb anti-albúmina de suero (DOM7h)

(usados en estudios de Rata):

Fusión DOM7h-14/Exendina-4número DMS 7138

25 Secuencia de aminoácidos (SEC ID Nº: 305)
HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRVTIT
CRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGSTDFTLISSLQPEDFATYYCAQGLRHPKTFQG
GTKVEIKR

30 Secuencia de nucleótidos (SEC ID Nº: 306)
CATGGTGAAGGAACATTACCAAGTGACTTGTCAAAACAGATGGAAGAGGAGGCAGTGCAGGTTATTGAGTGGCT
TAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGGGCACCTCCGCATCGGGTGGAGGCGGTTAGGCGGAGGTGGCAGC
GGCGGTGGCGGGTCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGTCTGAGGAGACCGTGTCA
35 ATCACTGCCCCGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTGGTACCGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAC
TCCTGATCATGTGGCGTCTCGTTGCAAAGTGGGTCCCACGTTTCACTGGCAGTGGATCTGGACAGATT
CACTCTCACCACAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTGCTACGTACTCTGCTCAGGGTGCAGGTTGCGCTAGGA
CGTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

40 Fusión DOM7h-14-10/Exendina-4número DMS 7139

Secuencia de aminoácidos(SEC ID Nº: 307)

45 HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRVTIT
CRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGSTDFTLISSLQPEDFATYYCAQGLRHPKTFQG
GTKVEIKR

Secuencia de nucleótidos (SEC ID Nº: 308)

50 CATGGTGAAGGAACATTACCAAGTGACTTGTCAAAACAGATGGAAGAGGAGGCAGTGCAGGTTATTGAGTGGCT
TAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGGGCACCTCCGCATCGGGTGGAGGCGGTTAGGCGGAGGTGGCAGC
GGCGGTGGCGGGTCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGTCTGAGGAGACCGTGTCA
ATCACTGCCCCGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTGGTACCGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAC
55 TCCTGATCATGTGGCGTCTCGTTGCAAAGTGGGTCCCACGTTTCACTGGCAGTGGATCTGGACAGATT
CACTCTCACCACAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTGCTACGTACTCTGCTCAGGGTTGAGGCATCCTAAC
CGTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

Fusión DOM7h-14-18/Exendina-4número DMS 7140

60 Secuencia de aminoácidos (SEC ID Nº: 309)

HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRVTIT

CRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGLTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGLMKPMTFGQ
GTKVEIKR

Secuencia de nucleótidos (SEC ID N°: 310)

5 CATGGTGAAGGAACATTACCAGTGACTTGTAAAACAGATGGAAGAGGGAGGCAGTGCCTTATTGAGTGGCT
TAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGGGCACCTCCGCCATCGGTGGAGGCGGTTAGGCCGAGGTGGCAGC
10 GCGGTGGCGGTGGACATCCAGATGACCCAGTCCTCATCCTCCCTGTCATCTGTAGGAGACCGTGTACCC
ATCACTGCCGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTCAGTTATCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCAAGC
15 TCCTGATCATGTGGCGTCTCGTTGCAAAGTGGGTCCCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGACAGATT
CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGGTCTATGAAGCCTATGAC
GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

Fusión DOM7h-14-19/Exendina-4número DMS 7141

15 Secuencia de aminoácidos(SEC ID N°: 311)

HGEQTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSGGGGSGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIS
20 CRASQWIGSQLSWYQQKPGEAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGLTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGAALPRTFGQ
GTKVEIKR

Secuencia de nucleótidos (SEC ID N°: 312)

25 CATGGTGAAGGAACATTACCAGTGACTTGTAAAACAGATGGAAGAGGGAGGCAGTGCCTTATTGAGTGGCT
TAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGGGCACCTCCGCCATCGGTGGAGGCGGTTAGGCCGAGGTGGCAGC
GCGGTGGCGGTGGACATCCAGATGACCCAGTCCTCATCCTCCCTGTCATCTGTAGGAGACCGTGTACCC
ATCTCTGCCGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTCAGTTATCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCAAGC
30 TCCTGATCATGTGGCGTCTCGTTGCAAAGTGGGTCCCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGACAGATT
CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGGTGCAGCTAGGA
CGTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

Fusión DOM7h-11/Exendina-4número DMS 7142

35 Secuencia de aminoácidos (SEC ID N°: 313)

HGEQTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSGGGGSGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT
CRASRPIGTTLWSWYQQKPGKAPKLLIWFGRSLQSGVPSRFSGSGLTDFTLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGT
VEIKR

40 Secuencia de nucleótidos (SEC ID N°: 314)

CATGGTGAAGGAACATTACCAGTGACTTGTAAAACAGATGGAAGAGGGAGGCAGTGCCTTATTGAGTGGCT
TAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGGGCACCTCCGCCATCGGTGGAGGCGGTTAGGCCGAGGTGGCAGC
45 GCGGTGGCGGTGGACATCCAGATGACCCAGTCCTCATCCTCCCTGTCATCTGTAGGAGACCGTGTACCC
ATCACTGCCGGCAAGTCGTCCGATTGGACGACGTTAAGTTGGTACCAAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCAAGC
TCCTGATCTGGTTGGTCCCGGTTGCAAAGTGGGTCCCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGACAGATT
CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGACGCATCCTACGA
CGTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

50 **Fusión DOM7h-11-12/Exendina-4número DMS 7147**

Secuencia de aminoácidos (SEC ID N°: 315)

HGEQTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSGGGGSGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT
55 CRASRPIGTMLSWYQQKPGKAPKLLIWFGRSLQSGVPSRFSGSGLTDFTLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGT
KVEIKR

Secuencia de nucleótidos (SEC ID N°: 316)

60 CATGGTGAAGGAACATTACCAGTGACTTGTAAAACAGATGGAAGAGGGAGGCAGTGCCTTATTGAGTGGCT
TAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGGGCACCTCCGCCATCGGTGGAGGCGGTTAGGCCGAGGTGGCAGC
GCGGTGGCGGTGGACATCCAGATGACCCAGTCCTCATCCTCCCTGTCATCTGTAGGAGACCGTGTACCC

ATCACTTGCCGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC
TCTTGATCTGTTGGTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGACAGATT
ACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGCGCAGGCTGGACGCATCCTACGAC
GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGAAATCAAACGG

5

Fusión DOM7h-11-15/Exendina-4número DMS 7143

Secuencia de aminoácidos (SEC ID Nº: 317)

10 HGETFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSGGGGSGGGGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRVIT
CRASRPIGTMWSYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSQGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGT
KVEIKR

Secuencia de nucleótidos (SEC ID Nº: 318)

15 CATGGTGAAGGAACATTACAGTGAATTGTCAAAACAGATGGAAGAGGGAGGCAGTGCCTTATTGAGTGGCT
TAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGGGCACCTCCGCCATCGGTGGAGGCGGTTCAAGGCCAGGTGGCAGC
GGCGGTGGCGGGTGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCATCTGTAGGAGACCGTGTACC
ATCAGTGCAGGCAAGTCGTCCGATTGGACGATGTTAAGTTGGTACCAAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC
20 TCCTGATCCTTGTCTTTCCGTTGCAAAGTGGGTCCCATCACGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGACAGATT
ACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGCGCAGGCTGGACGCATCCTACGAC
GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGAAATCAAACGG

Fusión DOM7h-14-10/G4SC – NCE

25 Secuencia de aminoácidos (SEC ID Nº: 319) que codifica DOM7h14-10/G4SC

DIQMTQSPSSLASVGDRVITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSQGTDFTLTISLQP
EDFATYYCAQGLRHPKTFQGQTKEIKRGGGSC

30 La cisteína C-terminal puede unirse a una nueva entidad química (compuesto químico farmacéutico, NCE), por ejemplo usando un enlace de maleimida.

35 Secuencia de nucleótidos (SEC ID Nº: 320) que codifica DOM7h14-10/G4SC

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTGCCGGCAA
GTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTTGGTACCAAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAACGCTCCTGATCATGTGGCG
TTCCCTCGTTGCAAAGTGGGTCCCATCACGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCA
40 GCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGGTTGAGGCATCCTAACGACGTTGCCAAGGGAC
CAAGGTGAAATCAAACGGGTGGCGAGGGGTTCTGT

Fusión DOM7h14-10/TVAAPSC

45 Secuencia de aminoácidos (SEC ID Nº: 321)

DIQMTQSPSSLASVGDRVITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSLQSGVPSRFSGSQGTDFTLTISLQP
EDFATYYCAQGLRHPKTFQGQTKEIKRTVAAPSC

50 La cisteína C-terminal puede unirse a una nueva entidad química (compuesto químico farmacéutico NCE), por ejemplo usando un enlace de maleimida.

55 Secuencia de nucleótidos (SEC ID Nº: 322)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTGCCGGCAA
GTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTTGGTACCAAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAACGCTCCTGATCATGTGGCG
TTCCCTCGTTGCAAAGTGGGTCCCATCACGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCA
GCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGGTTGAGGCATCCTAACGACGTTGCCAAGGGAC
CAAGGTGAAATCAAACGGACCGTCGCTGCCATCTGT
(usada en estudios de ratón):-

60 **Fusión DOM7h-11/DOM1m-21-23número DMS 5515**

Secuencia de aminoácidos (SEC ID Nº: 323)

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNRYSMGWLQRQAPGKGLEWVSRIDSYGRGTYYEDPVKGRFSISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWQGBTQTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLASVGDRVITCRASRPIGT
5 TLSWYQQKPGKAPKLLIWFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFQGBTKVEIKR

Secuencia de aminoácidos más secuencia de nucleótidos más marcador myc (SEC ID Nº: 324)

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNRYSMGWLQRQAPGKGLEWVSRIDSYGRGTYYEDPVKGRFSISRDNSKNT
10 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWQGBTQTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLASVGDRVITCRASRPIGT
TLSWYQQKPGKAPKLLIWFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFQGBTKVEIKR
AAEQKLISEEDLN

Secuencia de nucleótidos (SEC ID Nº: 325)

15 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTAATAGGTATACTAGTATGGGGTGGCTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACG
GATTGATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCGTGAAGGGCCGTTCAGCATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCAGAAATTCTCAG
20 TTTGGGTCAAATGCGTTGACTACTGGGGTCAGGGAAACCCAGGTACCGTCTCGAGCGCTAGCACCACTGGTCCAT
CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCATCTGTAGGAGACCGTGCACCACACTTGCCGGC
AAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCGCAGAAACCAAGGGAAAGCCCCATAAGCTCCTGATCTGGTT
GGTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCACGTTACGTTACGGCAGTGGATCTGGACAGATTCACTCTCACCACATCA
25 GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTGGCCAAGG
GACCAAGGTGAAATCAAACCGG

Secuencia de nucleótidos más marcador myc (SEC ID Nº: 326)

30 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTAATAGGTATACTAGTATGGGGTGGCTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACG
GATTGATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCGTGAAGGGCCGTTCAGCATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCAGAAATTCTCAG
TTTGGGTCAAATGCGTTGACTACTGGGGTCAGGGAAACCCAGGTACCGTCTCGAGCGCTAGCACCACTGGTCCAT
CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCATCTGTAGGAGACCGTGCACCACACTTGCCGGC
35 AAGTCGTCCGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCGCAGAAACCAAGGGAAAGCCCCATAAGCTCCTGATCTGGTT
GGTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCACGTTACGTTACGGCAGTGGATCTGGACAGATTCACTCTCACCACATCA
GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTGGCCAAGG
GACCAAGGTGAAATCAAACGGCGGCCAGAACAAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAATTAA

40 Fusión DOM7h-11-12/DOM1m-21-23 número DMS 5516

Secuencia de aminoácidos (SEC ID Nº: 327)

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNRYSMGWLQRQAPGKGLEWVSRIDSYGRGTYYEDPVKGRFSISRDNSKNT
45 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWQGBTQTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLASVGDRVITCRASRPIGT
MLSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFQGBTKVEIKR

Secuencia de aminoácidos más secuencia de nucleótidos más marcador myc (SEC ID Nº: 328)

50 EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNRYSMGWLQRQAPGKGLEWVSRIDSYGRGTYYEDPVKGRFSISRDNSKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWQGBTQTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLASVGDRVITCRASRPIGT
MLSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFQGBTKVEIKR
AAEQKLISEEDLN

55 Secuencia de nucleótidos (SEC ID Nº: 329)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
CGGATTCACCTTAATAGGTATACTAGTATGGGGTGGCTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACG
GATTGATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCGTGAAGGGCCGTTCAGCATCTCCCGCGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCAGAAATTCTCAG
TTTGGGTCAAATGCGTTGACTACTGGGGTCAGGGAAACCCAGGTACCGTCTCGAGCGCTAGCACCACTGGTCCAT
CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCATCTGTAGGAGACCGTGCACCACACTTGCCGGC
60 CGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAATTAA

AAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCGAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTGTG
 5 TTGTCGGGTTGCAAAGTGGGTCCCACAGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAG
 CAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTGGCCAAGGG
 ACCAAGGTGAAATCAAACCGG

Secuencia de nucleótidos más marcador myc (SEC ID Nº: 330)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 10 CGGATTCACCTTAATAGGTATAAGTATGGGTGGCTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACG
 GATTGATTCTATGGCTGTTGACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGTTCAGCATCTCCCGCAGAACATTCA
 AGAACACGCTGTATCTGAAATGAACAGCCTGCGTCCGCCAGGCTAATTACTGTGCGAAAATTCTCAG
 TTTGGTCAAATGCGTTGACTACTGGGTCAAGGGAAACCCAGGTACCGTCTCGAGCGCTAGCACCACTGTTCCAT
 CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCAGTGCCGGC
 AAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCGAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTGTG
 15 GTTCCCGGGTCAAAGTGGGTCCCACGTTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAG
 CAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTGGCCAAGGG
 ACCAAGGTGAAATCAAACGGCGGCCGAGAACAAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAATTAA

Fusión DOM7h-11-15/DOM1m-21-23 número DMS 5517

Secuencia de aminoácidos (SEC ID Nº: 331)

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNRYSMGWLQRQAPGKGLEWVSRIDSYGRGTYEDPVKGRFSISRDNSKNT
 20 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWQGQTQTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLASVGDRVITCRASRPIGT
 25 MLSWYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGKVEIKR

Secuencia de aminoácidos más secuencia de nucleótidos más marcador myc (SEC ID Nº: 332)

EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNRYSMGWLQRQAPGKGLEWVSRIDSYGRGTYEDPVKGRFSISRDNSKNT
 30 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWQGQTQTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLASVGDRVITCRASRPIGT
 MLSWYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGKVEIKRAAA
 EQKLISEEDLN

Secuencia de nucleótidos (SEC ID Nº: 333)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 35 CGGATTCACCTTAATAGGTATAAGTATGGGTGGCTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACG
 GATTGATTCTATGGCTGTTGACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGTTCAGCATCTCCCGCAGAACATTCA
 AGAACACGCTGTATCTGAAATGAACAGCCTGCGTCCGCCAGGCTAATTACTGTGCGAAAATTCTCAG
 TTTGGTCAAATGCGTTGACTACTGGGTCAAGGGAAACCCAGGTACCGTCTCGAGCGCTAGCACCACTGTTCCAT
 CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCAGTGCCGGC
 AAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCGAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTG
 40 TTTCCCGTTGCAAAGTGGGTCCCACGTTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAG
 CAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTGGCCAAGGG
 45 ACCAAGGTGAAATCAAACCGG

Secuencia de nucleótidos más marcador myc (SEC ID Nº: 334)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTC
 50 CGGATTCACCTTAATAGGTATAAGTATGGGTGGCTCCGCCAGGCTCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACG
 GATTGATTCTATGGCTGTTGACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGTTCAGCATCTCCCGCAGAACATTCA
 AGAACACGCTGTATCTGAAATGAACAGCCTGCGTCCGCCAGGCTAATTACTGTGCGAAAATTCTCAG
 TTTGGTCAAATGCGTTGACTACTGGGTCAAGGGAAACCCAGGTACCGTCTCGAGCGCTAGCACCACTGTTCCAT
 CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCAGTGCCGGC
 55 AAGTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCGAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTG
 TTTCCCGTTGCAAAGTGGGTCCCACGTTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAG
 CAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTGGCCAAGGG
 ACCAAGGTGAAATCAAACGGCGGCCGAGAACAAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAATTAA

60 cuando en esta tabla se indica una molécula marcada con myc, ésta era la versión usada en estudios PK en los ejemplos.
 Cuando no se proporcionan secuencias marcadas con myc, los estudios PK en los ejemplos no se realizaron con material marcado con myc, es decir, los estudios se realizaron con las construcciones mostradas no marcadas.

Ejemplificación

En el apartado experimental toda la numeración se realiza de acuerdo con Kabat (Kabat, E.A. National Institutes of Health (US) & Columbia University. Sequences of proteins of immunological interest, 5^a ed. (US Dept. Of Health and Human Services Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991)).

5 Se describen variantes derivadas de DOM7h-11 y DOM7h-14. Las variantes DOM7h-11 no son de acuerdo con la invención.

EJEMPLO 1: Maduración de Afinidad Vk

Selecciones:

10 Se obtuvieron antígenos de HSA (Albúmina de Suero Humana) y RSA (Albúmina de Suero de Rata) de Sigma (esencialmente sin ácidos grasos, ~99% (electroforesis en gel de agarosa), polvo liofilizado Cat. Nº A3782 y A6414, respectivamente).

15 Se prepararon productos biotinilados de los dos antígenos anteriores usando Sulfo-NHS-SS-Biotina unida a Ez (Pierce, Cat. Nº 21331). El reactivo sin biotina se eliminó pasando las muestras dos veces a través de una columna de desalinización PD10 seguido de diáisis durante una noche frente un volumen sobrante 1000x de PBS a 4°C. El producto resultante se ensayó por espectrofotometría de masas y se observaron 1-2 biotinas por molécula.

Bibliotecas de maduración de afinidad:

20 Se crearon bibliotecas propensas a errores y CDR usando los dAb parentales DOM7h-11 y DOM7h-14 (véase el documento WO2008/096158 para las secuencias de DOM7h-11 y DOM7h-14). Las bibliotecas de CDR se crearon en el vector pDOM4 y las bibliotecas propensas a errores se generaron en el vector pDOM33 (para permitir la selección con o sin tratamiento con proteasa). El vector pDOM4 es un derivado del vector del fago Fd en el que la secuencia peptídica de señal del gen *III* se reemplazó con el péptido de señal de la proteína de superficie glicolipídica anclada (GAS) de levadura. Éste también contiene un marcador *c-myc* entre la secuencia líder y el gen *III*, que restablece al gen *III* en fase de lectura. Esta secuencia líder actúa bien en vectores de presentación de fagos pero también en otros vectores de expresión procariotas y puede usarse universalmente. pDOM33 es una versión modificada del vector pDOM4 en el que se ha eliminado el marcador *c-myc* lo que hace que la fusión fago-dAb sea resistente a la tripsina proteasa. Esto permite el uso de tripsina en la selección del fago para seleccionar los dAbs que son más estables a proteasa (véase el documento WO2008149143).

30 Para las bibliotecas de maduración propensas a errores, el ADN plasmídico que codifica el dAb a madurar se amplificó por PCR, usando el KIT DE MUTAGÉNESIS ALEATORIA GENEMORPH® II (kit de mutagénesis único, aleatorio, Stratagene). Se realizó la digestión del producto con *Sal* I y *Not* I en una reacción de ligación con el vector del fago de corte pDOM33.

35 Para las bibliotecas CDR, se realizaron reacciones PCR usando oligonucleótidos degenerados que contenían codones NNK o NNS para diversificar las posiciones necesarias en el dAb a madurar por afinidad. A continuación se usó PCR de ensamblaje para generar un inserto diversificado de longitud completa. La digestión del inserto se realizó con *Sal* I y *Not* I y se usó en una reacción de ligación con pDOM4 para mutagénesis de restos múltiples y pDOM5 para mutagénesis de restos sencillos. El vector pDOM5 es un vector de expresión basado en pUC119 en el que la expresión de la proteína se realiza mediante el promotor LacZ. Una secuencia líder GAS1 (véase el documento WO 2005/093074) garantiza la secreción del dAbs soluble, aislado en el periplasma y sobrenadante de cultivo de *E. coli*. Los dAbs se clonaron usando *Sal*/I/*Not*I en este vector, que añade un marcador myc en el extremo C del dAb. Este protocolo usando *Sal* I y *Not* I da como resultado la inclusión de una secuencia de aminoácidos ST en el extremo N.

40 La ligación producida por cualquier método se usó después para transformar la cepa *E. coli* TB1 por electroporación y las células transformadas se cultivaron en placas en agar TY 2x que contenía tetraciclina 15 µg/ml, produciendo tamaños de bibliotecas de >5×10⁷ clones.

45 Las bibliotecas propensas a errores tenían la siguiente tasa de mutación promedio y tamaño: DOM7h-11 (2,5 mutaciones por dAb), tamaño: 6,1 x 10⁸, DOM7h-14 (2,9 mutaciones por dAb), tamaño: 5,4 x 10⁸.

Cada biblioteca CDR tiene una diversidad de cuatro aminoácidos. Se generaron dos bibliotecas para cada una de las CDR 1 y 3 y una biblioteca para CDR2. Las posiciones diversificadas en cada biblioteca son las siguientes (aminoácidos en base a la secuencia DPK9 ficticia para VK):

	Tamaño de la biblioteca	
	DOM7h-11	DOM7h-11
1 – Q27, S28, S30, S31 (CDR1)	$8,8 \times 10^7$	$5,8 \times 10^7$
2 – S30, S31, Y32, N34 (CDR1)	$4,6 \times 10^8$	$4,2 \times 10^8$
3 – Y49, A50, A51, S53 (CDR2)	$3,9 \times 10^8$	$2,4 \times 10^8$
4 – Q89, S91, Y92, S93 (CDR3)	$1,8 \times 10^8$	$2,5 \times 10^8$
5 – Y92, Y93, T94, N96 (CDR3)	$4,0 \times 10^8$	$3,3 \times 10^8$

Ejemplo 2: Estrategias de selección:

Se adoptaron tres estrategias de selección de fagos para maduración de afinidad V_k AlbulAb™ (dAB anti-albúmina de suero):

1) Selecciones frente a HSA únicamente:

Se realizaron tres rondas de selección frente a HSA. Las bibliotecas propensas a errores y cada biblioteca de CDR se seleccionaron como un grupo individual en todas las rondas. La primera ronda de selección se realizó frente a HSA revestida de modo pasivo sobre un inmunotubo a 1 mg/ml. La segunda ronda se realizó frente a HSA 100 nM y la tercera ronda frente a HSA 10 nM (selecciones para CDR) o 20 ó 100 nM (selecciones para propensas a error), ambas como selecciones solubles seguido de una cuarta ronda de selección con las bibliotecas propensas a errores frente a HSA 1,5 nM como una selección soluble. Las bibliotecas propensas a errores se eluyeron con glicina 0,1 M pH 2,0 antes de la neutralización con Tris 1 M pH 8,0 y las bibliotecas CDR se eluyeron con tripsina 1 mg/ml antes de la infección en células TG1 en fase logarítmica. La tercera ronda de cada selección se subclonó en pDOM5 para la exploración. Las selecciones solubles usaron HSA biotinilado.

2) Selecciones de tripsina frente a HSA:

Para seleccionar los dAbs con resistencia a proteasa aumentada en comparación con el clon parental y con las propiedad biofísicas potencialmente mejoradas, se usó tripsina en selecciones de fagos (véase el documento WO2008149143). Se realizaron cuatro rondas de selección frente a HSA. La primera ronda de selección de bibliotecas propensas a errores se realizó frente a HSA revestida de modo pasivo a 1 mg/ml sin tripsina; la segunda ronda frente a HSA revestida de modo pasivo a 1 mg/ml con tripsina 20 µg/ml durante 1 hora a 37°C; la tercera ronda de selección se realizó por selección soluble usando HSA biotinilado frente a HSA 100 nM con 20 µg/ml o 100 µg/ml de tripsina durante 1 hora a 37°C. La ronda de selección final se realizó por selección soluble usando HSA biotinilada frente a HSA 100 nM con tripsina 100 µg/ml durante una noche a 37°C.

3) Selecciones de entrecruzamiento frente a HSA (ronda 1) y RSA (rondas 2-4):

La primera ronda de selección se realizó frente a HSA revestida de modo pasivo 1mg/ml o HSA 1 µM (selección soluble), seguido de tres rondas adicionales de selecciones solubles frente a RSA biotinilada a concentraciones de 1 µM para la ronda 1, 100 nm para la ronda 2 y 20 nM, 10 nM o 1 nM para la ronda 3.

Estrategia de exploración y determinación de afinidad:

Después de la selección en cada caso se preparó un conjunto de ADN de fagos de la ronda de selección apropiada usando un kit QIAfilter midiprep (Qiagen), la digestión del ADN se realizó usando las enzimas de restricción Sal1 y Not1 y los genes V enriquecidos se ligaron en los sitios correspondientes en pDOM5 el vector de expresión soluble que expresa el dAb con un marcador myc (véase el documento PCT/EP2008/067789). El ADN ligado se usó para electro transformar células HB 2151 de *E. coli* que después se cultivaron durante una noche en placas de agar que contenían el antibiótico carbenicilina. Las colonias resultantes se evaluaron individualmente para la unión al antígeno. En cada caso se ensayaron al menos 96 clones para la unión a HSA, CSA, (Albúmina de Suero de mono *Cynomolgus*), MSA (albúmina de suero de ratón) y RSA por BIACore™ (resonancia de plasmón superficial). El antígeno MSA se obtuvo de Sigma (esencialmente sin ácidos grasos, ~99% (electroforesis en gel de agarosa), polvo liofilizado Cat. N° A3559) y CSA se purificó de la albúmina de suero de *Cynomolgus* usando resina azul prometic (Amersham). Se produjeron fragmentos solubles de dAb en cultivos de bacterias en medios de cultivo ONEX (Novagen) durante una noche a 37°C en placas de 96 pocillos. El sobrenadante de cultivo contenido dAb soluble se centrifugó y se analizó por BIACore para la unión a microplacas CM5 con HSA, CSA, MSA y RS de elevada densidad. Se descubrió que los clones se unían a todas estas especies de albúmina de suero

mediante exploración de velocidad de disociación. Los clones se secuenciaron revelando secuencias dAb únicas.

La identidad mínima de los clones seleccionados con respecto al parental (a nivel de aminoácidos) era del 97,2% (DOM7h-11-3: 97,2%, DOM7h-11-12: 98,2%, DOM7h-11-15: 96,3%, DOM7h-11-18: 98,2%, DOM7h-11-19: 97,2%).

La identidad mínima de los clones seleccionados con respecto al parental (a nivel de aminoácidos) era del 96,3% (DOM7h-14-10: 96,3%, DOM7h-14-18: 96,3%, DOM7h-14-19: 98,2%, DOM7h-14-28: 99,1%, DOM7h-14-36: 97,2%).

Los dAb únicos se expresaron como sobrenadantes bacterianos en un matraz agitador de 2,5 l en medio Onex a 30°C durante 48 h a 250 rpm. Los dAb se purificaron del medio de cultivo mediante absorción por proteína L agarosa seguido de elución con glicina 10 mM pH 2,0. La unión a HSA, CSA, MSA y RSA por BiAcore se confirmó usando proteína purificada a 3 concentraciones 1 μM, 500 nM y 50 nM. Para determinar la afinidad de unión (K_D) de los AlbudAbs para cada albúmina de suero; los dAb purificados se analizaron por BiAcore sobre un intervalo de concentración de albúmina de 5000 nM a 39 nM (5000 nM, 2500 nM, 1250 nM, 625 nM, 312 nM, 156 nM, 78 nM, 39 nM).

Tabla 6

AlbudAb	Afinidad (K_D) para SA (nM)	Kd	Ka
	Rata		
DOM7h-14	60	2,095E-01	4,00E+06
DOM7h-14-10	4	9,640E-03	4,57E+06
DOM7h-14-18	410	2,275E-01	5,60E+05
DOM7h-14-19	890	2,870E-01	3,20E+05
DOM7h-14-28	45 (140)	7,0E-02 (1,141e-1)	2,10E+06 (8,3e5)
DOM7h-14-36	30 (6120)	2,9E-02 (5,54e-2)	1,55E+06 (9e3)
DOM 7h-11	2100	1,00E-01	4,80E+04
DOM 7h-11-3	10000 (88000)	(7,18e-1)	(8,11e3)
DOM7h-11-12	200	5,22E-01	2,76E+06
DOM7h-11-15	20	2,10E-02	1,10E+06
DOM7h-11-18	80 (29000)	6,0E-02 (3,7e-1)	1,64E+06 (1,3e4)
DOM7h-11-19	28 (17000)	9,1e-02 (1,4e-1)	9,80E+05 (8,1e3)
	Cyno		
DOM 7h-14	66	9,65E-02	1,50E+06
DOM7h-14-10	9	1,15E-02	1,60E+06
DOM7h-14-18	180	1,05E-01	6,30E+05
DOM7h-14-19	225	1,56E-01	7,00E+05
DOM7h-14-28	66 (136)	1,3E-01 (1,34e-1)	2,50E+06 (9,8e5)
DOM7h-14-36	35 (7830)	1,9E-02 (1,1e-1)	9,80E+06 (1,43e4)
DOM 7h-11	1000	6,82E-01	8,00E+05

ES 2 654 929 T3

AlbulAb	Afinidad (K_D) para SA (nM)	Kd	Ka
DOM 7h-11-3	670 (200)	9,6E-02 (1,5e-1)	2,90E+05 (7,26e5)
DOM7h-11-12	\geq 6000		
DOM7h-11-15	3	5,57E-03	5,80E+06
DOM7h-11-18	10000 (65000)	1,36 (4,8e-1)	2,25E+05 (7,3e3)
DOM7h-11-19	\geq 10000 (375000)	(6,2e-1)	(1,7e3)
	Ratón		
DOM 7h-14	12	4,82E-02	4,10E+06
DOM7h-14-10	30	3,41E-02	1,29E+06
DOM7h-14-18	65	9,24E-02	2,28E+06
DOM7h-14-19	60	5,76E-02	1,16E+06
DOM7h-14-28	26 (31)	3,4E-02 (7,15e-2)	1,60E+06 (2,28e6)
DOM7h-14-36	35 (33)	2,3E-02 (7,06e-2)	8,70E+05 (2,11e6)
DOM 7h-11	5000	9,00E-01	
DOM 7h-11-3	\geq 10000 (36000)	(6,12e-1)	(1,67e4)
DOM7h-11-12	130	1,89E-01	1,53E+06
DOM7h-11-15	10	9,40E-03	1,10E+06
DOM7h-11-18	150 (1600)	2,4E-02 (6,23e-2)	4,40E+05 (4e4)
DOM7h-11-19	100 (18000)	3,7E-02 (8,8e-2)	1,40E+06 (4,9e3)
	Humana		
DOM 7h-14	33	4,17E-02	1,43E+06
DOM 7h-14-10	12	1,39E-02	1,50E+06
DOM 7h-14-18	280	3,39E-02	1,89E+05
DOM 7h-14-19	70	5,25E-02	8,26E+05
DOM 7h-14-28	30 (8260)	3,3E-02 (5,6e-2)	1,24E+06 (6,78e3)
DOM 7h-14-36	28 (1260)	2,4E-02 (6,7e-2)	1,23E+06 (5,4e4)
DOM 7h-11	2800	6,41E-01	7,00E+05
DOM 7h-11-3	32 (130)	1,6E-02 (2,35e-2)	6,50E+05 (1,86e5)
DOM7h-11-12	350	4,13E-01	1,26E+06

AlbulAb	Afinidad (K_D) para SA (nM)	K_D	K_a
DOM7h-11-15	1	1,84E-03	2,00E+06
DOM7h-11-18	36 (32000)	5,1E-02 (2,7e-1)	3,40E+06 (8,39e3)
DOM7h-11-19	65 (38000)	1,1E-01 (2,09e-1)	1,80E+06 (5,4e3)

*: los valores entre paréntesis proceden de un segundo experimento SPR independiente.

Todas las variantes derivadas de DOM7h-14 tienen reactividad cruzada para la albúmina de suero de ratón, rata, ser humano y cyno. DOM7h-14-10 tenía afinidad mejorada para la albúmina de suero de rata, cyno y ser humano en comparación con la parental. DOM7h-14-28 tenía afinidad mejorada para RSA. DOM7h-14-36 tenía afinidad mejorada para RSA, CSA y MSA.

5

DOM7h-11-3 tenía afinidad mejorada para CSA y HSA. DOM7h-14-12 tenía afinidad mejorada para RSA, MSA y HSA. DOM7h-11-15 tenía afinidad mejorada para RSA, MSA, CSA y HSA. DOM7h-11-18 y DOM7h-11-19 tenía la afinidad mejorada para RSA, MSA y HSA.

Ejemplo 3: Orígenes de clones clave del linaje DOM7h-11:

10 DOM7h-11-3: A partir de la maduración de afinidad realizada frente a HSA usando la biblioteca CDR2 (Y49, A50, A51, S53), producción de la ronda 3 HSA 10 nM.

DOM7h-11-12: A partir de la maduración de afinidad realizada frente a HSA usando la biblioteca propensa a error, producción de la ronda 3 (HSA, 100 nM) con tripsina 100 µg/ml.

15 DOM7h-11-15: A partir de selecciones de entrecruzamiento realizadas frente a HSA como 1 ronda seguido de 3 rondas adicionales de selección frente a RSA usando la biblioteca CDR2 (Y49, A50, A51, S53) a selección de 3 rondas con 1 nM de RSA.

DOM7h-11-18: A partir de selecciones de entrecruzamiento realizadas frente a HSA como 1 ronda seguido de 3 rondas adicionales de selección frente a RSA usando la biblioteca propensa a error, producción de la ronda 3 con 20 nM de RSA.

20 DOM7h-11-19: A partir de selecciones de entrecruzamiento realizadas frente a HSA como 1 ronda seguido de 3 rondas de selección adicionales frente a RSA usando la biblioteca propensa a error, producción de la ronda 3 con 5 nM de RSA.

Tabla 7: Secuencias CDR (de acuerdo con Kabat; ref. como se ha indicado anteriormente)

AlbulAb	CDR		
	CDR1	CDR2	CDR3
DPK9 Vk ficticia	SQSISSYLN (SEC ID Nº: 335)	YAASSLQS (SEC ID Nº: 336)	QQSYSTPNT (SEC ID Nº: 337)
DOM7h-11	SRPIGTTLS (SEC ID Nº: 338)	WFGSRLQS (SEC ID Nº: 339)	AQAGTHPTT (SEC ID Nº: 340)
DOM7h-11-12	SRPIGTMIS (SEC ID Nº: 341)	LFGSRLQS (SEC ID Nº: 342)	AQAGTHPTT (SEC ID Nº: 343)
DOM7h-11-15	SRPIGTMIS (SEC ID Nº: 344)	LAFSRLQS (SEC ID Nº: 345)	AQAGTHPTT (SEC ID Nº: 346)
DOM7h-11-18	SRPIGTMIS (SEC ID Nº: 347)	WFGSRLQS (SEC ID Nº: 348)	AQAGTHPTT (SEC ID Nº: 349)
DOM7h-11-19	SRPIGTMIS (SEC ID Nº: 350)	LFGSRLQS (SEC ID Nº: 351)	AQTGTHPTT (SEC ID Nº: 352)

AlbulAb	CDR		
	CDR1	CDR2	CDR3
DOM 7h-11-3	SRPIGTTLS (SEC ID Nº: 353)	LWFSRLQS (SEC ID Nº: 354)	AQAGTHPTT (SEC ID Nº: 355)

Ejemplo 4: Orígenes de clones clave del linaje DOM7h-14:

DOM7h-14-19: A partir de la maduración de afinidad realizada frente a HSA usando la biblioteca propensa a error, producción ronda 3 (HSA, 100 nM) con tripsina 100 µg/ml.

- 5 DOM7h-14-10, DOM7h-14-18, DOM7h-14-28, DOM7h-14-36: A partir de la maduración de afinidad realizada frente a HSA usando la biblioteca de CDR3 (Y92, Y93, T94, N96), producción ronda 3.

Tabla 8: Secuencias CDR (de acuerdo con Kabat); ref. como se ha indicado anteriormente)

AlbulAb	CDR		
	CDR1	CDR2	CDR3
DPK9 V_k ficticia	SQSISSYLN (SEC ID Nº: 335)	YAASSLQS (SEC ID Nº: 336)	QQSYSTPNT (SEC ID Nº: 337)
DOM 7h-14	SQWIGSQLS (SEC ID Nº: 356)	MWRSSLQS (SEC ID Nº: 357)	AQGAALPRT (SEC ID Nº: 358)
DOM 7h-14-10	SQWIGSQLS (SEC ID Nº: 359)	MWRSSLQS (SEC ID Nº: 360)	AQGLRHPKT (SEC ID Nº: 361)
DOM 7h-14-18	SQWIGSQLS (SEC ID Nº: 362)	MWRSSLQS (SEC ID Nº: 363)	AQGLMKPMT (SEC ID Nº: 364)
DOM 7h-14-19	SQWIGSQLS (SEC ID Nº: 365)	MWRSSLQS (SEC ID Nº: 366)	AQGAALPRT (SEC ID Nº: 367)
DOM 7h-14-28	SQWIGSQLS (SEC ID Nº: 368)	MWRSSLQS (SEC ID Nº: 369)	AQGAALPKT (SEC ID Nº: 370)
DOM 7h-14-36	SQWIGSQLS (SEC ID Nº: 371)	MWRSSLQS (SEC ID Nº: 372)	AQGFKKPRT (SEC ID Nº: 373)

Ejemplo 5: Expresión y Caracterización Biofísica:

- 10 El nivel de expresión bacteriano se determinó de la manera habitual en matraces de agitación de 2,5 l seguido del cultivo en medio Onex a 30°C durante 48 horas a 250 rpm. Las características biofísicas se determinaron por SEC MALLS y DSC.
- 15 SEC MALLS (cromatografía de exclusión por tamaño con dispersión de luz LÁSER multiángulo) es una técnica no invasiva para la caracterización de macromoléculas en solución. En resumen, las proteínas (a una concentración de 1 mg/ml en tampón PBS de Dubelcco a 0,5 ml/min) se separaron de acuerdo con sus propiedades hidrodinámicas por cromatografía de exclusión por tamaño (columna: TSK3000 de TOSOH Biosciences; S200 de Phamarcia). Después de la separación, se midió la propensión de la proteína a la dispersión lumínica usando un detector de dispersión de luz LÁSER multiángulo (MALLS). La intensidad de la luz dispersa cuando la proteína pasa a través del detector se mide como una función de ángulo. Esta medida tomada junto con la concentración de la proteína determinada usando el detector de índice refractivo (RI) permite calcular la masa molar usando ecuaciones apropiadas (parte integral del análisis informático
- 20

Astra v.5.3.4.12).

DSC (Calorimetría de Escáner Diferencial): en resumen, la proteína se calentó a una velocidad constante de 180 °C/h (a 1 mg/ml en PBS) y se midió un cambio térmico detectable asociado a la desnaturalización térmica. Se determinó el punto medio de transición ($_{app}T_m$), que se describe como la temperatura en la cual el 50% de la proteína se encuentra en su conformación nativa y el otro 50% desnaturizada. En este caso, el valor DSC determinó el punto medio de transición aparente ($_{app}T_m$) ya que la mayoría de las proteínas examinadas no estaban completamente replegadas. A mayor T_m , más estable era la molécula. Las curvas desdobladas se analizaron mediante ecuaciones que no eran de 2 estados. El paquete informático usado era Origin^R v7.0383.

Tabla 9

AlbudAb	Parámetros Biofísicos	
	SEC MALLS	DSC T_m (°C)
DOM7h-14	M	60
DOM 7h-14-10	M	59
DOM 7h-14-18	M	58
DOM 7h-14-19	M	59
DOM 7h-14-28	M	58,3/60,2
DOM 7h-14-36	M	59,2
DOM 7h-11	M	66,9-72,2
DOM 7h-11-3	M (95%)*	66,6/70,5
DOM 7h-11-12	M (<2% D)	71,7
DOM 7h-11-15	M (<5% D)	58,5-60,5
DOM 7h-11-18	M (98%)	58,9/65,8
DOM 7h-11-19	M	71,8/76,6

*en otro ensayo, se observó principalmente el monómero mediante SEC MALLS, aunque inferior al 95%.

En la Tabla 9 se observan los niveles de expresión para todos los clones en el intervalo de 15 a 119 mg/l en *E. coli*.

En las variantes DOM7h-14 y DOM7h-11, durante la maduración de afinidad se mantuvieron los parámetros biofísicos favorables (monoméricos en solución según se determina por SEC MALL y $appT_m > 55$ °C según se determina por DSC) y los niveles de expresión. El estado monomérico es ventajoso porque evita la dimerización y el riesgo de productos que puedan entrecruzarse con las dianas tales como receptores de la superficie celular.

Ejemplo 6: Determinación de semivida en suero en rata, ratón y mono *Cynomolgus*

Se clonaron AlbulAbs DOM7h-14-10, DOM7h-14-18, DOM7h-14-19, DOM7h-11, DOM7h11-12 y DOM7h-11-15 en el vector pDOM5. Para cada AlbulAb™, se expresaron cantidades de 20-50 mg en *E. coli* y se purificaron del sobrenadante de cultivo bacteriano usando la resina de afinidad para proteína L y se eluyó con glicina 100 mM pH 2. Las proteínas se llevaron a una concentración superior a 1 mg/ml, el tampón se intercambió a PBS y la endotoxina se agotó usando columnas de giro Q (Vivascience). Para realizar el análisis farmacocinético (PK) de rata, se dosificaron AlbulAbs como inyecciones i.v. únicas de 2,5 mg/kg usando 3 ratas por compuesto. Las muestras de suero se tomaron a 0,16, 1, 4, 12, 24, 48, 72, 120, 168 h. El análisis de los niveles en suero se realizó mediante ELISA anti-myc según el método descrito a continuación.

Para el PK de ratón, se dosificaron DOM7h-11, DOM7h11-12 y DOM7h-11-15 como inyecciones i.v. únicas de 2,5 mg/kg por dosis a un grupo de 3 sujetos y las muestras de suero se tomaron a 10 min; 1 h; 8 h; 24 h; 48 h; 72 h; 96 h. El análisis de los niveles en suero se realizó mediante ELISA anti-myc según el método descrito a continuación.

Para el PK del mono *Cynomolgus* se dosificaron DOM7h-14-10 y DOM7h11-15 como inyecciones i.v. únicas de 2,5 mg/kg

por dosis a un grupo de tres hembras de mono *Cynomolgus* y las muestras de suero se tomaron a 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 144, 192, 288, 336, 504 h. El análisis de los niveles en suero se realizó mediante ELISA anti-myc según el método descrito a continuación.

Método de ELISA anti-myc

- 5 La concentración de AlbudAb en suero se midió por ELISA anti-myc. En resumen, en placas Nunc Maxisorp de 96 pocillos, se revistió durante una noche anticuerpo policlonal de cabra anti-myc (1:500; Abcam, catálogo número ab9132) y se bloqueó con BSA/PBS al 5% + tween al 1%. Se añadieron muestras de suero a un intervalo de diluciones junto a concentraciones conocidas convencionales. La unión de AlbudAb marcado con myc se detectó a continuación usando un anti-Vk policlonal de conejo (1:1000; reactivo casero, las extracciones se agruparon y la proteína A se purificó antes del uso) seguido de un anticuerpo HRP anti-IgG de conejo (1:10.000; Sigma, catálogo número A2074). Las placas se lavaron entre cada etapa del ensayo con PBS 3 x + Tween 20 al 0,1% seguido de PBS 3 x. Después del último lavado se añadió TMB (Sustrato de Peroxidasa para Micropocillo de Componente SureBlue TMB1, KPL, catálogo número 52-00-00) y se dejó desarrollar. El proceso se detuvo con HCl 1 M y después se midió la señal usando una absorbancia a 450 nm.
- 10 15 A partir de datos ELISA sin procesar, la concentración de muestras desconocidas se estabilizó por interpolación frente a la curva convencional teniendo en cuenta los factores de dilución. La concentración media que resulta de cada momento se determinó a partir de valores de repetición y se introdujeron en un paquete de análisis WinNonLin (por ejemplo, versión 5.1 (disponible de Pharsight Corp., Mountain View, CA94040, EE.UU.). Los datos se ajustaron usando un modelo no-compartmental, en el que los parámetros PK se estimaron mediante el programa informático para proporcionar las semividas terminales. La información de la dosificación y los momentos se seleccionaron para reflejar la fase terminal de 20 cada perfil PK.

Tabla 10: PK de AlbudAb™ Sencillo

Especie	AlbudAb	Albúmina K_D (nM)	Parámetros PK			
			AUC h x $\mu\text{g}/\text{ml}$	CL $\text{ml}/\text{h}/\text{kg}$	$t_{1/2}$ h	V_z ml/kg
Rata	DOM7h-14*	60				
	DOM7h-14-10	4	2134,6	1,2	42,1	71,2
	DOM7h-14-18	410	617,3	4,1	38,4	228,1
	DOM7h-14-19	890	632,6	4,1	36,3	213,3
	DOM7h-11	2100	320,1	7,8	23,3	263,9
	DOM7h-11-12	200	398,7	6,4	35,5	321,2
	DOM7h-11-15	20	843,4	3,0	30,3	130,7
Ratón	DOM7h-11	5000	304,7	8,2	18,3	216,8
	DOM7h-11-12	130	646,6	3,9	43,9	244,8
	DOM7h-11-15	10	499,2	5,0	33,7	243,4
Cyno	DOM7h-14*	66			217,5	
	DOM7h-14-10	9	6174,6	0,4	200,8	117,8

Especie	AlbudAb	Albúmina K_D (nM)	Parámetros PK			
			AUC h x $\mu\text{g}/\text{ml}$	CL ml/h/kg	t _{1/2} h	Vz ml/kg
	DOM7h-11*	3300			135,1	
	DOM7h-11-15	3	4195	0,6	198,1	170,3

* Datos históricos

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos de estudios de rata, ratón y mono *Cynomolgus* se ajustaron usando un modelo no compartimental. Clave: AUC: Área bajo la curva del tiempo de dosificación extrapolado al infinito; CL: eliminación; t_{1/2}: es el tiempo durante el cual la concentración en sangre se divide en dos; Vz: volumen de distribución en base a la fase terminal.

5

DOM7h-11 12 y DOM7h-11-15 tienen una AUC y un t_{1/2} mejorados en rata y ratón en comparación con el parental. DOM7h-11-15 también tiene una AUC y un t_{1/2} mejorados en *Cyno* en comparación con el parental. Esta mejora del AUC/t_{1/2} equivale a una KD mejorada *in vitro* para la albúmina de suero.

Ejemplo 7: Fusiones AlbudAb™ IFN

10 Clonación y expresión

Al igual que en los AlbudAbs sencillos, los Albudabs V_k madurados por afinidad se unieron al Interferón alfa 2b (IFN α 2b) para determinar si se mantenía un PK útil del AlbudAb como una proteína de fusión.

Secuencia de aminoácidos del interferón alfa 2b:

15 CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSLKDRHDFGFPQEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLL
DKFYTELYQLNDLEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVRAEIMRSFSLSTNLQESLRS
KE (SEC ID Nº: 374)

Secuencia de nucleótidos del interferón alfa 2b:

20 TGTGATCTGCCTCAAACCCACAGCCTGGTAGCAGGAGGACCTTGATGCTCCTGGCACAGATGAGGAGAACTCTCTC
TTTCTCCTGCTTGAAGGACAGACATGACTTGGATTCCCCAGGAGGTTGGCAACCAGTCCAAAAGGCTGAA
ACCATCCCTGCTCCATGAGATGCCAGCAGATCTTCATCTTCAGCACAAAGGACTCATCTGCTGCTGGGAT
GAGACCCCTCTAGACAAAATTCTACACTGAACACTTACCCAGCAGCTGAATGACCTGGAAGCCTGTGTGATACAGGGGG
TGGGGGTGACAGAGACTCCCCTGATGAAGGAGGACTCCATTCTGGCTGTGAGGAAATACTTCAAAGAACACTCT
CTATCTGAAAGAGAAGAAATACAGCCCTGCGCTGGAGGTTGTCAGAGCAGAAATCATGAGATCTTTCTTGTC
ACAAACTTGCAAGAAAGTTAAGAAGTAAGGAA (SEC ID Nº: 375)

25 Mediante una región enlazante TVAAPS (véase el documento WO2007085814) se realizó la unión del IFN α 2b con AlbudAb. Las construcciones se clonaron por SOE-PCR (extensión de solapamiento simple de acuerdo con el método de Horton y col. Gene, 77, p 61 (1989)). Se realizó por separado la amplificación PCR del AlbudAb y de las secuencias IFN usando cebadores con un solapamiento de ~15 pares de bases en la región enlazante TVAAPS. Los cebadores usados son los siguientes:

IFN α 2b SOE fragmento 5' GCCC GGATCC ACCGGCTGTGATCTG (SEC ID Nº: 376)

IFN α 2b SOE fragmento 3' GGAGGATGGAGACTGGTCATCTGGATGTC (SEC ID Nº: 377)

V_k SOE fragmento 5' GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC (SEC ID Nº: 378)

V_k SOE fragmento 5' para introducir también un marcador myc GCGCAAGCTTTATTAAATTCACTCCTCTTC

TGAGATGAGTTTGTCTGGGCCGCGCGT

TTGATTCCACCTGGTCCC (SEC ID Nº: 379)

30 Los fragmentos se purificaron por separado y posteriormente se ensamblaron en una reacción SOE (extensión PCR por

extensión de solapamiento simple) usando únicamente los cebadores flanqueantes.

IFN α 2b SOE fragmento 5' GCCCGGATCCACCGGCTGTGATCTG (SEC ID Nº: 380)

V k SOE fragmento 3' para introducir también un marcador myc GCGCAAGCTTTATTAAATTCACTCCTCTTC

TGAGATGAGTTTGTCTGGGCCGGCGT

TTGATTCCACCTGGTCCC (SEC ID Nº: 381)

La digestión del producto PCR ensamblado se realizó con las enzimas de restricción BamHI y HindIII y el gen se ligó en los sitios correspondientes en el pDOM50, un vector de expresión de mamíferos que es un derivado de pTT5 con una secuencia líder secretora IgG de ratón V-J2-C N-terminal para facilitar la expresión en el medio celular.

5 Secuencia líder (aminoácidos):

METDTLLLWVLLWVPGSTG (SEC ID Nº: 382)

Secuencia líder (nucleótidos):

ATGGAGACCGACACCCCTGCTGCTGGTGCTGCTGTGGGTGCCGGATCCACCGGGC (SEC ID Nº: 383)

10 Se preparó un ADN plasmídico usando QIAfilter megaprep (Qiagen). Se transfeció ADN 1 μ g /ml con Fectin-293 en células HEK293E y se cultivaron en medio sin suero. La proteína se expresó en el cultivo durante 5 días y se purificó del sobrenadante del cultivo usando la resina de afinidad a proteína L y se eluyó con glicina 100 mM pH 2. Las proteínas se llevaron a una concentración superior a 1 mg/ml, se cambió el tampón a PBS y las endotoxinas se agotaron usando columnas de giro Q (Vivascience).

15 **Tabla 11: Secuencias de interferón alfa 2b-AlbudAb con y sin marcador-myc (como secuencias de aminoácidos y nucleótidos)**

El Interferón alfa 2b es N-terminal con respecto a AlbulAb en las siguientes fusiones.

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
DMS7321 (IFN α 2b-DOM7h-14)	CDLPQTDSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDEACVI QGVGVETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITCRASQWIG SQLSWYQQKPGKA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGAALPRTFG QGTKVEIKR AAAEQKLISEEDLN* (SEC ID Nº: 384)	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATT GCACAAATGCGTA GAATTCTTTGTT TCTTGCTAAAGGA CCGTACAGACTTC GGATTCCTCAGG AAGAGTTGGAAA CCAATTCCAAAAG CAGAAACTATTCC GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATT AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA	CDLPQTDSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDEACVI QGVGVETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITCRASQWIG SQLSWYQQKPGKA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGAALPRTFG QGTKVEIKR (SEC ID Nº: 386)	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATT GCACAAATGCGTA GAATTCTTTGTT TCTTGCTAAAGGA CCGTACAGACTTC GGATTCCTCAGG AAGAGTTGGAAA CCAATTCCAAAAG CAGAAACTATTCC GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATT AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
		GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCCT CTCTCTTCTACGA ATTGCAAGAACATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCAGTGGATT GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAA GTGGGGTCCCATC ACGTTCACTGGC AGTGGATCTGGG CAGATTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCTCAGGGTG CGGCCTTGCCTAG GACGTTGGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGGGC GGCCGCAGAACAA AAACTCATCTCAG AAGAGGATCTGAA TTAA (SEC ID Nº: 385)		GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCCT CTCTCTTCTACGA ATTGCAAGAACATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCAGTGGATT GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAA GTGGGGTCCCATC ACGTTCACTGGC AGTGGATCTGGG CAGATTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCTCAGGGTG CGGCCTTGCCTAG GACGTTGGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGG (SEC ID Nº: 387)
DMS732 (IFN α 2b-DOM7h-14-10)	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEED GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDEACVI QGVGVTEPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITCRASQWIG SQLSWYQQKPGKA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGLRHPKTFG QGTKVEIKR	TGCAGCTTGCAC AGACACATAGTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTCTTGTTC TCTTGTCTAAAGGA CCGTACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTGGAAA CCAATTCCAAAAG CAGAAACTATTCC GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEED GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDEACVI QGVGVTEPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITCRASQWIG SQLSWYQQKPGKA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGLRHPKTFG QGTKVEIKR (SEC	TGCAGCTTGCAC AGACACATAGTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTCTTGTTC TCTTGTCTAAAGGA CCGTACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTGGAAA CCAATTCCAAAAG CAGAAACTATTCC GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
	AAAEQKLISEEDLN* (SEC ID Nº: 388)	TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATT AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGTT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCTT CTCTCTTCTACGA ATTGCAAGAACATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCACTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTGCCGGGC AAGTCAGTGGATT GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAA GTGGGGTCCCATC ACGTTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGA CAGATTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCTCAGGGTT TGAGGCATCCTAA GACGTTCGGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGGGC GGCCGCAGAACAA AAACTCATCTCAG AAGAGGATCTGAA TTAA (SEC ID Nº: 389)	ID Nº: 390)	TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATT AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGTT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCTT CTCTCTTCTACGA ATTGCAAGAACATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCACTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTGCCGGGC AAGTCAGTGGATT GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAA GTGGGGTCCCATC ACGTTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGA CAGATTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCTCAGGGTT TGAGGCATCCTAA GACGTTGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGG (SEC ID Nº: 391)
DMS7323 (IFN α 2b-DOM7h-14-18)	CDLPQTSHLSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEL GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ	TGCGACTTGCAC AGACACATAGTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATT GCACAAATGCGTA GAATTCTTGTTC TCTTGCTAAAGGA CCGTCACTGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTGGAAA CCAATTCCAAAAG	CDLPQTSHLSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEL GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ	TGCGACTTGCAC AGACACATAGTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATT GCACAAATGCGTA GAATTCTTGTTC TCTTGCTAAAGGA CCGTCACTGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTGGAAA CCAATTCCAAAAG

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
	<p>ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITCRASQWIG SQLSWYQQKPGKA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGLMKPMTFG QGTKVEIKRAAAEQ KLISEEDLN* (SEC ID Nº: 392)</p>	<p>CAGAAACTATTCT GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATT AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCTT CTCTCTTCTACGA ATTTGCAAGAAC TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGATCTGTAGGA GACC GTGTCACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCAGTGGATT GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCTTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAA GTGGGGTCCCATC ACGTTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGA CAGATTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCTCAGGGTC TTATGAAGCCTATG ACGTTCGGCAAG GGACCAAGGTGGA AATCAAACGGGCG GCCGCAGAACAAA AACTCATCTCAGA AGAGGATCTGAAT TAA (SEC ID Nº: 393)</p>	<p>ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITCRASQWIG SQLSWYQQKPGKA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGLMKPMTFG QGTKVEIKR (SEC ID Nº: 394)</p>	<p>CAGAAACTATTCC GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATT AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCTT CTCTCTTCTACGA ATTTGCAAGAAC TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGATCTGTAGGA GACC GTGTCACCA TCACTTGCCGGC AAGTCAGTGGATT GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCTTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAA GTGGGGTCCCATC ACGTTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGA CAGATTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCTCAGGGTC TTATGAAGCCTATG ACGTTCGGCAAG GGACCAAGGTGGA AATCAAACGG (SEC ID Nº: 395)</p>
DMS7324 (IFN α 2b-)	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC	TGCGACTTGCAC AGACACATAGTTG	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC	TGCGACTTGCAC AGACACATAGTTG

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
DOM7h-14-19)	<p>LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVТИSCRASQWIG SQLSWYQQKPGEA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGAALPRTFG QGTKVEIKR AAAEQKLISEEDLN* (SEC ID Nº: 396)</p>	<p>GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATT GCACAAATCGCTA GAATTCTTGTTC TCTTGCTAAAGGA CCGTACGACTTC GGATCCCTCAGG AAGAGTTGGAAA CCAATTCCAAAAG CAGAAACTATTCT GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATT AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCTT CTCTCTTCTACGA ATTGCAAGAACATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTcTC CATCCTCCCTGTCT GCATCTGTAGGAG ACCGTGTACCAT CTCTGCCGGGCA AGTCAGTGGATTG GGTCTCAGTTATCT TGGTACCAAGCAGA AACCAAGGGGAAGC CCCTAAGCTCCTG ATCATGTGGCGTT CCTCGTTGCAAAGT GGGGTCCCACATCAC GTTTCAGTGGCAG TGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCAC CATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATT TGCTACGTACTACT GTGCTCAGGGTGC GGCGTTGCCTAGG ACGTTCGGCCAAG GGACCAAGGTGGA</p>	<p>LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVТИSCRASQWIG SQLSWYQQKPGEA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGAALPRTFG QGTKVEIKR (SEC ID Nº: 398)</p>	<p>GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATT GCACAAATCGCTA GAATTCTTGTTC TCTTGCTAAAGGA CCGTACGACTTC GGATCCCTCAGG AAGAGTTGGAAA CCAATTCCAAAAG CAGAAACTATTCT GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATT AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCTT CTCTCTTCTACGA ATTGCAAGAACATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTcTC CATCCTCCCTGTCT GCATCTGTAGGAG ACCGTGTACCAT CTCTGCCGGGCA AGTCAGTGGATTG GGTCTCAGTTATCT TGGTACCAAGCAGA AACCAAGGGGAAGC CCCTAAGCTCCTG ATCATGTGGCGTT CCTCGTTGCAAAGT GGGGTCCCACATCAC GTTTCAGTGGCAG TGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCAC CATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATT TGCTACGTACTACT GTGCTCAGGGTGC GGCGTTGCCTAGG ACGTTCGGCCAAG GGACCAAGGTGGA</p>

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
		AATCAAACGGGCGC GCCGCAGAACAAA AACTCATCTCAGA AGAGGAATCTGAAT TAA (SEC ID N°: 397)		AATCAAACGG (SEC ID N°: 399)
DMS7325 (IFN α 2b-DOM7h-11)	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRIISLFSC LKDRHDFGFPQEEL GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASRPIGT TLSWYQQKPGKAP KLLIWFGSRLQSGV PSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYY CAQAGTHPTTFGQ GTKVEIKR AAAEQKLISEEDLN* (SEC ID N°: 400)	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATT GCACAAATGCGTA GAATTCTTGTTC TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTGGAAA CCAATTCCAAAAAG CAGAAACTATTCC GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAA TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATT AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTC AGCGTATCACATT TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCTT CTCTCTTCTACGA ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCACTGTAGGA GACCGTGTACCCA TCACTTGCCTGGG AAGTCGTCGCGATT GGGACGACGTTAA GTTGGTACCAAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAACGCTCC TGATCTGGTTGGT TCCCCTGGTGC GTGGGGTCCCAC ACGTTCACTGGC	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRIISLFSC LKDRHDFGFPQEEL GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASRPIGT TLSWYQQKPGKAP KLLIWFGSRLQSGV PSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYY CAQAGTHPTTFGQ GTKVEIKR (SEC ID N°: 402)	TCGGACTTGCCAC AGACACATAGTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATT GCACAAATGCGTA GAATTCTTGTTC TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTGGAAA CCAATTCCAAAAAG CAGAAACTATTCC GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAA TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATT AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTC AGCGTATCACATT TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCTT CTCTCTTCTACGA ATTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCACTGTAGGA GACCGTGTACCCA TCACTTGCCTGGG AAGTCGTCGCGATT GGGACGACGTTAA GTTGGTACCAAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAACGCTCC TGATCTGGTTGGT TCCCCTGGTGC GTGGGGTCCCAC ACGTTCACTGGC

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
		AGTGGATCTGGGA CAGATTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCGCAGGCTG GGACGCATCCTAC GACGTTCGGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGG G G G C G C A G A C A A A A A C T C A G A A G A G G A T C G T T A A (SEC ID Nº: 401)		AGTGGATCTGGGA CAGATTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCGCAGGCTG GGACGCATCCTAC GACGTTCGGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGG (SEC ID Nº: 403)
DMS7326 (IFN α 2b-DOM7h-11-12)	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEL GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDEACVI QGVGVETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVТИCRASRPIGT MLSWYQQKPGKAP KLLILFGSRLQSGVP SRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYC AQAGTHPTTFGQG TKVEIKR AAAEEQKLISEEDLN* (SEC ID Nº: 404)	TGCAGACTGCCAC AGACACATAGTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATT GCACAAATGCGTA GAATTCTTGTTC TCTTGCTAAAGGA CCGTACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTGGAAA CCAATCCAAAAAG CAGAAACTATTCC GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAA TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATT AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTC AGCGTATCACATT TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCTT CTCTCTTCTACGA ATTGCAAGAACAT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCTGGC	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEL GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDEACVI QGVGVETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVТИCRASRPIGT MLSWYQQKPGKAP KLLILFGSRLQSGVP SRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYC AQAGTHPTTFGQG TKVEIKR (SEC ID Nº: 406)	TGCAGACTGCCAC AGACACATAGTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATT GCACAAATGCGTA GAATTCTTGTTC TCTTGCTAAAGGA CCGTACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTGGAAA CCAATCCAAAAAG CAGAAACTATTCC GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAA TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATT AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTC AGCGTATCACATT TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCTT CTCTCTTCTACGA ATTGCAAGAACAT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCTGGC

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
		AAGTCGTCCGATT GGGACGATGTTAA GTTGGTACCAAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCTAAGCTCC TGATCTTGTGTTGGT TCCCAGTTGCAAA GTGGGGTCCCAC ACGTTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGA CAGATTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCGCAGGCTG GGACGCATCCTAC GACGTTGGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGG GC GGCCGCAGAACAA AAACTCATCTCAG AAGAGGATCTGAA TTAA (SEC ID N°: 405)		AAGTCGTCCGATT GGGACGATGTTAA GTTGGTACCAAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCTAAGCTCC TGATCTTGTGTTGGT TCCCAGTTGCAAA GTGGGGTCCCAC ACGTTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGA CAGATTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCGCAGGCTG GGACGCATCCTAC GACGTTGGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGG (SEC ID N°: 407)
DMS7327 (IFN α 2b-DOM7h-11-15)	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEL GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLKDGFYT ELYQQLNDEACVI QGVGVETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVТИCRASRPIGT MLSWYQQKPGKAP KLLILAFSRLQSGVP SRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYC AQAGTHPTTFGQG TKVEIKR AAAEQKLISEEDLN* (SEC ID N°: 408)	TGCAGCTTGCAC AGACACATAGTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATT GCACAAATGCGTA GAATTCTTTGTT TCTTGCTAAAGGA CCGTACGACTTC GGATCCCTCAGG AAGAGTTGGAAA CCAATCCAAAAAG CAGAAACTATTCT GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATT AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCTT CTCTCTTCTACGA		CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEL GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLKDGFYT ELYQQLNDEACVI QGVGVETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVТИCRASRPIGT MLSWYQQKPGKAP KLLILAFSRLQSGVP SRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYC AQAGTHPTTFGQG TKVEIKR (SEC ID N°: 410)

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
		ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCACTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCGTCCGATT GGGACGATGTTAA GTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAACGCTCC TGATCCTTGCTTTT TCCCCTTGCAAAG TGGGGTCCCCATCA CGTTTCAGTGGCA GTGGATCTGGGAC AGATTTCACTCTCA CCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGCAGCGCAGGCTG GGACGCATCCTAC GACGTTGGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGGGC GGCCGCAGAACAA AAACTCATCTCA AAGAGGATCTGAA TTAA (SEC ID N°: 409)		ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCACTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCGTCCGATT GGGACGATGTTAA GTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAACGCTCC TGATCCTTGCTTTT TCCCCTTGCAAAG TGGGGTCCCCATCA CGTTTCAGTGGCA GTGGATCTGGGAC AGATTTCACTCTCA CCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGCAGCGCAGGCTG GGACGCATCCTAC GACGTTGGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGGG (SEC ID N°: 411)

Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos resaltadas en negrita representan el sitio de clonación y el marcador MYC. * representa el codón de terminación en el extremo del gen.

Determinación de Afinidad y Caracterización Biofísica:

Para determinar la afinidad de unión (K_D) de las proteínas de fusión AlbulAb-IFN α 2b a cada albúmina de suero; las proteínas de fusión purificadas se analizaron por BIACore sobre albúmina (inmovilizada mediante acoplamiento de amina primaria sobre matrices CM5; BIACore) usando concentraciones de las proteínas de fusión de 5000 nM a 39 nM (5000 nM, 2500 nM, 1250 nM, 625 nM, 312 nM, 156 nM, 78 nM, 39 nM) en tampón HBS-EP BIACore.

Tabla 12: Afinidad para SA

AlbulAb	Fusión	Afinidad para SA (nM)	Kd	Ka
		Rata		
DOM7h-14	IFN α 2b	350	4,500E-02	1,28E+05
DOM7h-14-10	IFN α 2b	16	4,970E-03	5,90E+05
DOM7h-14-18	IFN α 2b	780	2,127E-01	5,80E+05
DOM7h-14-19	IFN α 2b	1900	1,206E-01	7,96E+04

ES 2 654 929 T3

AlbulAb	Fusión	Afinidad para SA (nM)	Kd	Ka
DOM 7h-11	IFN α 2b	6000	7,500E-01	nd
DOM 7h-11-12	IFN α 2b	1700	3,100E-01	1,30E+05
DOM 7h-11-15	IFN α 2b	200	1,660E-02	1,50E+05
		Cyno		
DOM 7h-14	IFN α 2b	60	1,32E-02	5,0E+05
DOM 7h-14-10	IFN α 2b	19	7,05E-03	4,50E+05
DOM 7h-14-18	IFN α 2b	sin unión	sin unión	sin unión
DOM 7h-14-19	IFN α 2b	520	8,47E-02	2,73E+05
DOM 7h-11	IFN α 2b	3300	3,59E-01	1,20E+05
DOM 7h-11-12	IFN α 2b	630	3,45E-01	7,00E+05
DOM 7h-11-15	IFN α 2b	15	4,86E-03	3,60E+05
		Ratón		
DOM 7h-14	IFN α 2b	240	3,21E-02	1,50E+06
DOM 7h-14-10	IFN α 2b	60	3,45E-02	6,86E+05
DOM 7h-14-18	IFN α 2b	180	1,50E-01	9,84E+05
DOM 7h-14-19	IFN α 2b	490	4,03E-02	1,19E+05
DOM 7h-11	IFN α 2b	6000	1,55E-01	nd
DOM 7h-11-12	IFN α 2b	150	9,49E-02	6,30E+05
DOM 7h-11-15	IFN α 2b	28	6,69E-03	2,80E+05
		Humano		
DOM 7h-14	IFN α 2b	244	2,21E-02	9,89E+04
DOM 7h-14-10	IFN α 2b	32	6,58E-03	3,48E+05
DOM 7h-14-18	IFN α 2b	470	2,75E-01	6,15E+05
DOM 7h-14-19	IFN α 2b	350	4,19E-02	1,55E+05
DOM 7h-11	IFN α 2b	670	2,02E-01	7,00E+05
DOM 7h-11-12	IFN α 2b	500	1,66E-01	3,90E+05

AlbulAb	Fusión	Afinidad para SA (nM)	Kd	Ka
DOM 7h-11-15	IFN α 2b	10	1,87E-03	3,50E+05

5 Cuando IFN α 2b está unido a las variantes AlbulAb, en todos los casos la afinidad de unión de AlbulAb para la albúmina de suero se reduce. DOM7h-14-10 y DOM7-11-15 conservan afinidad de unión mejorada para la albúmina de suero en todas las especies en comparación con el parental. DOM7h-11-12 también muestra afinidad de unión mejorada para la albúmina de suero en todas las especies en comparación con el parental.

Tabla 13: Caracterización Biofísica

La Caracterización Biofísica se realizó por SEC MALLS y DSC como se ha descrito anteriormente para los AlbulAbs sencillos.

AlbulAb	Fusión	Número DMS	Parámetros biofísicos	
			SEC MALLS	DSC Tm (°C)
DOM 7h-14	IFN α 2b	DMS7321	M/D	58-65
DOM 7h-14-10	IFN α 2b	DMS7322	M/D	55-65
DOM 7h-14-18	IFN α 2b	DMS7323	M/D	55-65
DOM 7h-14-19	IFN α 2b	DMS7324	M/D	59-66
DOM 7h-11	IFN α 2b	DMS7325	M/D	65,8-66,2
DOM 7h-11-12	IFN α 2b	DMS7326	M/D	67-67,3
DOM 7h-11-15	IFN α 2b	DMS7327	M/D	56,3-66,2

M/D indica un equilibrio de monómero/dímero según se detecta por SEC MALLS

10 En la Tabla 13 se observa la expresión para todos los clones en el intervalo de 17,5 a 54 mg/l en HEK293.

Para las variantes IFN α 2b-DOM7h-14 e IFN α 2b-DOM7h-11, durante la maduración de afinidad se mantuvieron parámetros biofísicos y niveles de expresión favorables.

Determinación del PK para fusiones AlbulAb-IFN α 2b

15 Las fusiones AlbulAbs IFN α 2b DMS7321 (IFN α 2b-DOM7h-14) DMS7322 (IFN α 2b-DOM7h-14-10) DMS7323 (IFN α 2b-DOM7h-14-18), DMS7324 (IFN α 2b-DOM7h-14-19), DMS7325 (IFN α 2b-DOM7h-11), DMS7326 (IFN α 2b-DOM7h-11-12), DMS7327 (IFN α 2b-DOM7h-11-15) se expresaron con el marcador myc en cantidades de 20-50 mg en células HEK293 y se purificaron del sobrenadante de cultivo usando resina de afinidad a proteína L y se eluyó con glicina 100 mM pH2. Las proteínas se llevaron a una concentración superior a 1 mg/ml, se intercambio de tampón en PBS de Dulbecco y la endotoxina se agotó usando columnas de giro Q (Vivascience).

20 Para el PK de rata, se dosificó IFN-AlbulAb como inyecciones i.v. únicas de 2,0 mg/kg usando 3 ratas por compuesto. Se tomaron muestras de suero a 0,16, 1, 4, 8, 24, 48, 72, 120, 168 h. El análisis de los niveles en suero se realizó por EASY ELISA de acuerdo con las instrucciones del fabricante (GE Healthcare, número de catálogo RPN5960).

25 Para el PK de ratón, se dosificó DMS7322 (IFN2b-DOM7h-14-10) DMS7325 (IFN2b-DOM7h-11), DMS7326 (IFN2b-DOM7h-11-12), DMS7327 (IFN2b-DOM7h-11-15) todos marcados con myc como inyecciones i.v. únicas de 2,0 mg/kg por grupos de dosis de 3 sujetos y las muestras de suero se tomaron a 10 min; 1 h, 8 h; 24 h; 48 h; 72 h; 96 h. El análisis de los niveles en suero se realizó por EASY ELISA de acuerdo con las instrucciones del fabricante (GE Healthcare, número de catálogo RPN5960).

Tabla 14:

Especie	AlbudAb	Fusión	Albúmina K_D (nM)	Parámetros PK			
				AUC h x $\mu\text{g}/\text{ml}$	CL ml/h/kg	t _{1/2} h	Vz ml/kg
Rata	7h-14	IFN α 2b	350	832,1	2,4	27	94,5
	7h-14-10	IFN α 2b	16	1380,7	1,5	35,8	75,2
	7h-14-18	IFN α 2b	780	691,2	2,9	22,4	93,7
	7h-14-19	IFN α 2b	1900	969,4	2,2	25	78,7
	7h-11	IFN α 2b	6000	327,9	6,5	11	101,9
	7h-11-12	IFN α 2b	1700	747,1	2,8	25,8	104,7
	7h-11-15	IFN α 2b	200	1118,7	1,8	39,5	103,6
Ratón	7h-14	IFN α 2b	240	761,2	2,6	30,4	115,3
	7h-14-10	IFN α 2b	60	750,5	2,7	30,9	118,6
	7h-11	IFN α 2b	6000	493,9	4,0	8,8	51,2
	7h-11-12	IFN α 2b	150	439,6	4,5	21,5	140,9
	7h-11-15	IFN α 2b	28	971,8	2,1	33,6	99,6

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos de estudios de rata y ratón se ajustaron usando un modelo no-compartmental. Clave: AUC: Área bajo la curva del tiempo de dosificación extrapolado al infinito; CL: eliminación; t_{1/2}: es el tiempo durante el cual la concentración en sangre se divide en dos; Vz: volumen de distribución en base a la fase terminal.

Se ensayaron IFN α 2b-AlbudAbs en rata y ratón. Para todas las proteínas de fusión de la variante IFN α 2b-DOM7h-11 tanto en rata como en ratón, el valor t_{1/2} mejoró en comparación con el parental. La mejora del t_{1/2} equivale a una K_D mejorada *in vitro* para la albúmina de suero. Para las variantes IFN α 2b-DOM7h-14-10 la mejora de K_D *in vitro* para la albúmina de suero también equivale a una mejora del t_{1/2} en rata.

Todas las proteínas de fusión IFN α 2b-AlbudAbs mostraron una disminución en la unión a RSA de 5 a 10 veces en comparación con AlbulAb sencillo. Este efecto es más pronunciado (es decir, 10 veces) en la serie DOM7h-14 que en la serie DOM7h-11 (únicamente una disminución de 5 veces).

Ejemplo 8: Fusiones AlbulAb adicionales con proteínas, péptidos y NCE.

Se ensayaron diversas AlbulAbs fusionadas a otras entidades químicas concretamente anticuerpos de dominio (dAbs), péptidos y compuestos NCE. Los resultados se muestran en la tabla 15.

Tabla 15:

Especie	AlbudAb	Fusión	Albúmina K _D (nM)	Parámetros PK	AUC h x µg/ml	CL ml/h/kg	t _{1/2} h	Vz ml/kg
Rata	DOM7h-14	Exendina-4	2400	18	57,1	11	901,9	
	DOM7h-14-10	Exendina-4	19	43,6	23,1	22,1	740,3	
	DOM7h-14-18	Exendina-4	16000	16,9	75,7	9,4	1002,5	
	DOM7h-14-19	Exendina-4	17000	31,4	32,5	11,9	556,7	
	DOM7h-11	Exendina-4	24000	6,1	168	7,1	1684,1	
	DOM7h-11-12	Exendina-4	1400	24,2	59,9	13	1068,7	
	DOM7h-11-15	Exendina-4	130	36,3	27,6	19,3	765,7	
	DOM7h14-10	NCE-GGGGSC	62					
	DOM7h14-10	NCE-TVAAPSC	35					
Huma-no	DOM7h-14	NCE	204					
Ratón	DOM7h-11	DOM1m-21-23		234	10,7	4,7	72,5	
	DOM7h-11-12	DOM1m-21-23		755	3,3	18	86,2	
	DOM7h-11-15	DOM1m-21-23		1008	2,5	17,4	62,4	

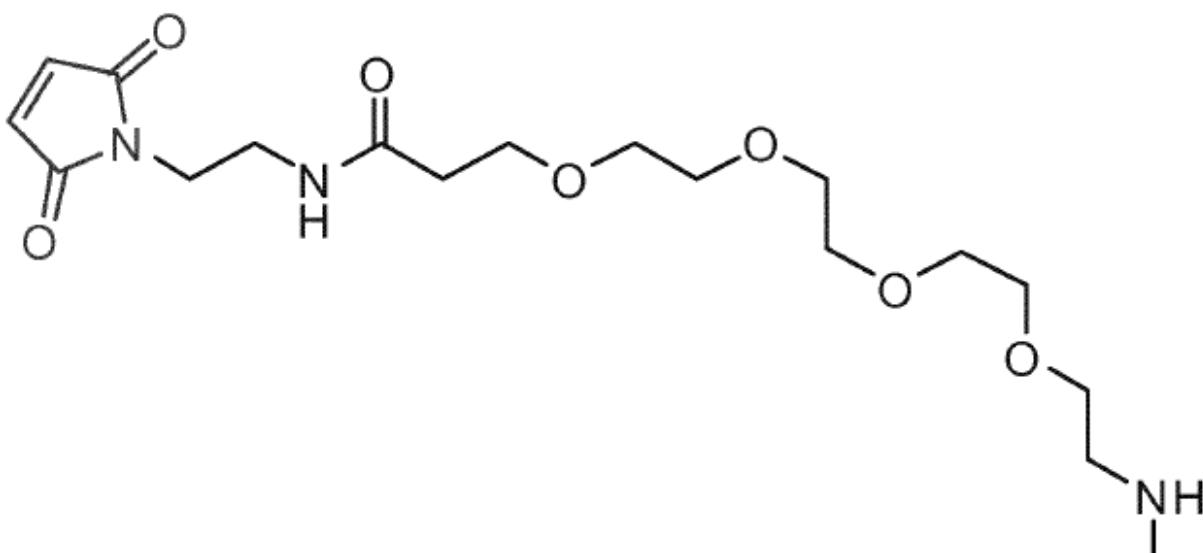
Clave: DOM1m-21-23 es un dAb anti-TNFR1, Exendina-4 es un péptido (un agonista de GLP-1) de 39 aminoácidos de longitud. NCE, NCE-GGGGSC y NCE-TVAAPSC se describen a continuación.

- 5 Anteriormente se ha descrito el uso de fusiones genéticas con un dAb de unión a albúmina (AlbudAb) para ampliar la semivida PK del dAbs anti-TNFR1 *in vivo* (véase, por ejemplo los documentos WO04003019, WO2006038027, WO2008149148). En estas solicitudes PCT se hace referencia a los protocolos. En la tabla anterior, DOM1m-21-23 es un dAb anti-TNFR1 de ratón.
- 10 Para producir las fusiones genéticas de exendina-4 o con DOM7h-14 (u otro AlbulAb) que se unen a la albúmina de suero, la secuencia exendina-4-enlazante-AlbulAb se clonó en el vector pTT-5 (obtenible de CNRC, Canadá). En cada caso la exendina-4 estaba en el extremo 5' de la construcción y el dAb en el extremo 3'. El enlazante era un enlazante (G₄S)₃. Se preparó ADN sin endotoxina en *E. coli* usando lisis alcalina (usando el kit Giga para plásmido sin endotoxina, obtenible de Qiagen CA) y se usó para transfectar células HEK293E (obtenibles de CNRC, Canadá). La transfección se realizó en matraces de células HEK293E / 250 ml a 1,75x10⁶ células/ml usando 333 µl de fectin 293 (Invitrogen) y 250 µg de ADN por matraz y la expresión se realizó a 30°C durante 5 días. El sobrenadante se recogió por centrifugación y la purificación se realizó por purificación de afinidad en proteína L. La proteína se unió en lotes a la resina, se rellenó en una columna y se lavó con 10 volúmenes de columna de PBS. La proteína se eluyó con 50 ml de glicina 0,1 M pH 2 y se neutralizó con Tris pH 8. La proteína del tamaño esperado se identificó sobre un gel SDS-PAGE.
- 15

Fusiones NCE Albudab:

Se ensayó una fusión de AlbudAb con una nueva entidad química (NCE). La NCE, un inhibidor de ADAMTS-4 de molécula pequeña se sintetizó con un enlazante de PEG (enlazante de PEG 4 (es decir, 4 moléculas de PEG antes de la maleimida) y un grupo maleimida para la conjugación al AlbudAb. La conjugación del NCE al AlbudAb se realiza mediante un resto de cistina modificada por ingeniería genética en la posición de aminoácido R108C o después de un espaciador de 5 aminoácidos (GGGGSC) o 6 aminoácidos (TVAAPSC) en el extremo del AlbudAb. En resumen, el AlbudAb se redujo con TCEP (Pierce, Catálogo Número 77720), se desalinizó usando una columna PD10 (GE healthcare) en Bis-Tris 25 mM, EDTA 5 mM, glicerol al 10% (v/v) pH 6,5. Se añadió un exceso molar de 5 veces del NCE activado con maleimida en DMSO no sobrepasando el 10% de la concentración final (V/V). La reacción se incubó durante una noche a temperatura ambiente y se dializó exhaustivamente en Tris 20 mM pH 7,4.

Enlazante PEG:



Secuencias:

DOM7h-14 R108C:

15 DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLIMWRSSLQSGVPSRFSGSGSTDFTLTISSLQP
EDFATYYCAQGLRHPKTFGQGTKEIKC (SEC ID Nº: 412)

Nucleótidos:

20 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGAGGAGACCGTGTACCACATCATTGCCGGCAA
GTCAGTGGATTGGGCTCAGTTATCTTGGTACCAAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGTGGCG
TTCCCTCGTTGCAAAGTGGGTCCCACGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCA
GCTTGCAACTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGGTTGAGGCATCCTAACAGACGTTGGCCAAGGGAC
CAAGGTGGAAAATCAAATGC (SEC ID Nº: 413)

Véase la Tabla 5 para las secuencias de DOM7h-14-10/TVAAPSC y DOM7h-14-10/GGGGSC (es decir, DOM7h-14-10/G4SC).

25 NCE-AlbudAbs DOM7h-14-10 GGGGSC y DOM7h14-10 TVAAPSC muestran una disminución de afinidad *in vitro* de 5 a 10 veces (K_D) para RSA según se determina por BIACore cuando se fusionan a la entidad química. Aún no se dispone de los datos PK para estas moléculas.

30 Fusión dAb-Albudab: los 2 AlbudAbs DOM7h-11 con la mayor afinidad para RSA experimentaron una disminución de afinidad para RSA de 2 veces en un BIACore cuando se fusionaron a un anticuerpo de dominio terapéutico (DOM1m-21-23) en comparación con AlbudAb no fusionado. El clon DOM7h-11 muestra una K_D micromolar cuando se fusiona (2,8 μM) así como cuando no se fusiona (~5 μM).

Fusión Exendina-4 AlbudAb: el efecto de la fusión de AlbudAbs a un péptido en la capacidad de unión a RSA es aproximadamente de 10 veces, excepto DOM7h-14-10, que únicamente muestra una disminución de unión de 4 veces. El

efecto, sin embargo, es más pronunciado para la serie DOM7h-14 (excepto DOM7h-14-10) que lo que parece ser para la serie DOM7h-11.

Para todos los datos anteriores, el T_{1/2} de la fusión aumentó con afinidad mejorada para las SA de las especies.

Generalmente se clasifican los efectos terapéuticos de Albudab como que son terapéuticamente susceptibles (para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, afecciones o indicaciones) cuando las fusiones AlbudAb-fármaco muestran un intervalo de afinidad (K_D) de 0,1 nM a 10 nM para la unión a la albúmina de suero.

Los intervalos terapéuticos de las fusiones AlbudAbs y AlbudAb (Proteína-AlbudAb por ejemplo IFNa2b-DOM7h-14-10; Péptido-AlbudAbs por ejemplo Exendina-4-DOM7h-14-10; dAb-AlbudAbs por ejemplo DOM1m21-23-DOM7h11-15; NCE-AlbudAb por ejemplo ADAMTS-4-DOM7h-14-10) se definen a continuación: se muestran intervalos de afinidad (K_D) que son útiles para la terapia de afecciones, enfermedades o indicaciones crónicas o agudas que se muestran. También se muestran intervalos de afinidad marcados como "intermedios". AlbudAb y las fusiones en este intervalo son útiles en enfermedades, afecciones o indicaciones agudas o crónicas. De este modo, la afinidad de la AlbudAb o fusión para la albúmina de suero puede adaptarse o seleccionarse de acuerdo con la enfermedad, afección o indicación a tratar. Como se describe anteriormente, la descripción proporciona AlbudAbs con afinidades que permiten que cada AlbudAb se clasifique como "afinidad elevada", "afinidad media" o "afinidad baja", permitiendo de esta manera al experto en la materia seleccionar la AlbudAb apropiada de la descripción de acuerdo con la terapia en cuestión. Véase la Figura 2.

Ejemplo 9: Secuencias DOM7h-11-15^{S12P}

Secuencia de Aminoácidos de DOM7h-11-15^{S12P}

DIQMTQSPSSLPASVGDRVITCRASRPIGTMWSYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSQSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR (SEC ID Nº: 414)

Un aspecto de la descripción proporciona un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de DOM7h-11-15^{S12P} o una secuencia de nucleótidos que tiene una identidad de secuencia de al menos el 80% con respecto a dicha secuencia seleccionada. DOM7h-11-15^{S12P} se produjo usando la siguiente secuencia de ácidos nucleicos (la C subrayada indica el cambio (frente a los ácidos nucleicos que codifican DOM7h-11-15) que conduce a una prolina en la posición 12):

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGCCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCATTGCCGGCAA
GTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCAAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAACGCTCCTGATCCTGCTTT
TCCCGTTGCAAAGTGGGTCCCACACGTTCACTGGCAGTGGAAGATTCACCTCACCATCAGCA
GTCTGCAACCTGAAGATTGCTACGTACTACTGCGCGCAGGCTGGACGCATCCTACGACGTTGGCCAAGGGAC
CAAGGTGGAAATCAAACGG (SEC ID Nº: 415)

DOM7h-11-15^{S12P} se construyó usando DOM7h-11-15 como un molde en una PCR en la que se usó un cebador para introducir la mutación S12P. La secuencia del cebador es:

GCAACAGCGTCGACGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGCCTGCATCTGTAGG (SEC ID Nº: 416).

Un aspecto alternativo de la descripción proporciona un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEC ID Nº: 415 o una secuencia de nucleótidos que tiene una identidad de secuencia de al menos el 80% con respecto a dicha secuencia seleccionada. En una realización, DOM7h-11-15^{S12P} se codifica por, y se expresa a partir de, un vector que contiene una región enlazante y una secuencia C-terminal que codifica una proteína o un fármaco peptídico de un dominio variable simple u otro fragmento de anticuerpo para preparar el producto de fusión de proteína *en-línea*. El enlazante, en una realización, comprende la secuencia de aminoácidos TVA, por ejemplo, TVAAPS. Otros aspectos de la descripción son un vector que comprende el ácido nucleico; y una célula huésped aislada que comprende el vector. La descripción también proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno en un paciente, que comprende administrar al menos una dosis de DOM7h-11-15^{S12P} a dicho paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un dominio variable único de inmunoglobulina de anti-albúmina sérica (SA) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 412.

5 2. Un ligando multiespecífico que comprende un dominio variable único de inmunoglobulina anti-SA según la reivindicación 1 y un resto de unión que se une específicamente al antígeno diana distinto de SA.

3. Un ligando multiespecífico según la reivindicación 2, que comprende además un enlazante entre el dominio variable único de inmunoglobulina anti-SA y el resto de unión que se une específicamente al antígeno diana distinto de SA.

4. Un ligando multiespecífico según la reivindicación 3, en el que el enlazante es AST o ASTGPS.

10 5. Un dominio variable único de inmunoglobulina anti-SA según la reivindicación 1, en el que el dominio variable está conjugado con un fármaco.

6. Un producto de fusión que comprende un polipéptido, proteína, péptido o fármaco NCE fusionado o conjugado a un dominio variable único de inmunoglobulina según la reivindicación 1.

7. Un producto de fusión según la reivindicación 6 que comprende además el enlazante TVAAPSC.

15 8. Un conjugado que comprende un fármaco NCE conjugado con un dominio variable único de inmunoglobulina según la reivindicación 1.

9. Una proteína de fusión que comprende un polipéptido o fármaco peptídico fusionado a un dominio variable único de inmunoglobulina según la reivindicación 1.

10 10. Una composición que comprende un dominio variable único de inmunoglobulina, un ligando multiespecífico, un producto de fusión, un conjugado o una proteína de fusión de cualquier reivindicación precedente y un diluyente, portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 11. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable único de inmunoglobulina según la reivindicación 1.

12. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un ligando multiespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 o la proteína de fusión de la reivindicación 9.

25 13. Un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 413.

14. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 11, 12 ó 13.

15. Una célula huésped aislada que comprende el vector de la reivindicación 14.

16. Una composición que comprende un dominio variable único de inmunoglobulina, ligando multiespecífico, producto de fusión, conjugado o proteína de fusión de cualquier reivindicación precedente para su uso como un fármaco.

ES 2 654 929 T3

Restos Kabat							
DOM7h-14	D						20
DOM7h-14-10	D						T
DOM7h-14-18							V
DOM7h-14-19							.
DOM7h-14-28							.
DOM7h-14-36							.
Restos Kabat							40
DOM7h-14							P
DOM7h-14-10							.
DOM7h-14-18							.
DOM7h-14-19							.
DOM7h-14-28							.
DOM7h-14-36							.
Restos Kabat							60
DOM7h-14							S
DOM7h-14-10							.
DOM7h-14-18							.
DOM7h-14-19							.
DOM7h-14-28							.
DOM7h-14-36							.
Restos Kabat							80
DOM7h-14	R						P
DOM7h-14-10	R						.

Figura 1A

ES 2 654 929 T3



Figura 1B

humano		Parámetros cinéticos basados en imágenes DOM7h-14 y DOM7h-11 (intervalos confirmados por datos)		
		Intervalos globales		
		KD: 1 to 10^100		
Agentes terapéuticos	Crónico	Intermedio	Agudo	
	Afinidad elevada	Afinidad media	Afinidad baja	
	KD: 0,1-400	KD: 400-2000	KD: 2000-10000	
Intervalos optionales	Kd: 1.5e-4 a 8e-3 ; Ka: 1e6 a 5e4 KD: 1-200	Kd: 8e-3 a 0.08 ; Ka: 2e4 a 5e4 KD: 400-1500	Kd: 0.08 a 0.1 ; Ka: 5e4 a 1e4 KD: 2000-6000	
Ejemplos	Kd: 3e-4 a 2e-3 ; Ka: 1e6 a 5e4 DOM7h-11-15, DOM7h-14, DOM7h-14-10, DOM7h-14-18, DOM7h-14-19, DOM7h-11:18, DOM7h-11-19, DMS7321, DMS7322; DMS7323, DMS7327	Kd: 8e-3 a 0.08 ; Ka: 2e4 a 6e4 DMS7325, DMS7326; DMS7323	Kd: 0.08 a 0.1 ; Ka: 5e4 a 2e4 DOM7h-11	

Figura 2A

Cyno			
Intervalos globales			
KD: 1 to 10000			
Kd:1.5e-4 a 0.1 ; Ka:2e6 a 1e4			
Agentes terapéuticos	crónico	intermedio	agudo
	Afinidad alta	Afinidad media	Afinidad baja
	KD: 0.1-400	KD: 400-2000	KD: 2000-10000
	Kd:1.5e-4 a 8e-3 ; Ka:2e6 a 2e4	Kd: 8e-3 a 0,08 ; Ka: 2e4 a 5e4	Kd:0.08 a 0,1 ; Ka: 5e4 a 1e4
Intervalos opcionales	KD : 1-200	KD: 400-1500	KD: 2000-6000
Ejemplos	Kd:3e-4 a 2e-3; Ka: 1e6 a 1e4	Kd:2e-3 a 0,05; Ka: 2e4 a 1e4	Kd:0.08 a 0,1 ; Ka: 5e4 a 2e4
	DMS7327; DOM7h-11-15; DOM7h-14; DOM7h-14-10; DOM7h-14-18; DOM7h- 14-19, DOM7h-14-28, DOM7h-14-36 DMS7321; DMS7322	DOM7h-11; DMS7326; DMS7324;	DOM7h11-12, DOM7h-11-18 DMS7325

Figura 2B

Rata	Intervalos globales		
	KD: 1 to 10000		
	Kd: 2e-3 a 0,15 ; Ka: 2e6 a 1e4		
Agentes terapéuticos	crónico	Intermedio	Agudo
Afinidad elevada	Afinidad media	Afinidad media	Afinidad baja
KD: 1-300	KD: 300-2000	KD: 5e-2 a 0,09 ; Ka: 2e5 a 4,5e4	KD: 2000-10000
Kd:2e-3 a 5e-2 ; Ka:2e6 a 2e5	Kd:5e-2 a 0,09 ; Ka:2e5 a 4,5e4	Kd:0,09 a 0,15 ; Ka: 4,5e4 a 1,5e4	
Intervalos optionales	KD: 20-200	KD: 400-1800	KD: 2000-6000
Ejemplos	Kd:9e-3 a 2e-2 ; Ka: 1e6 a 1e5 DOM7h-11-15; DOM7h-11-12; DOM7h-11-18, DOM7h-11-19, DOM7h-14-28, DOM7h-14-36, DOM7h-14-327, DMS7326,,	Kd: 4e-2 a 0,09; Ka:1e5 a 5e4 DOM7h-14-18, DOM7h-14-19; DMS7321; DMS7323, DMS7324, DMS7325; DOM7h-11;	Kd: 0,1 a 0,14 ; Ka: 5e4 a 3e4

Figura 2C

Ratón		Intervalos globales	
		KD: 1 to 10000 Kd: 2e-3 a 0.15 ; Ka: 2e6 a 1e4	
Agentes terapéuticos	Crónico	Intermedio	Agudo
	Afinidad elevada KD: 1-100	Afinidad media KD: 100-2000	Afinidad baja KD: 2000-10000
Intervalos optionales	Kd: 2e-3 a 1e-2 ; Ka: 2e6 a 1e5	Kd: a -2 a 0,07 ; Ka: 1e5 a 3e4	Kd: 0,08 a 0,15 ; Ka: 4e-4 a 1,5e4
	KD: 1 to 80	KD: 120-2000	KD: 4000-10000
Ejemplos	Kd: 2e-3 a 1e-2 ; Ka: 2e6 a 1,5e5 DOM7h-11-15;; DOM7h-14; DOM7h-14-10, DOM7h-14-18, DOM7h-14-19, DOM7h-11-18, DOM7h-11-19, DOM7h-14-28, DOM7h-14-36 DMS7322, DMS7323; DMS7324; DOM7h-11-12; DMS7326 DMS7322, DMS7327	Kd: 9e-3 a 0,07 ; Ka: 1,3e5 a 3e4 DMS7321; DMS7323; DMS7324; DOM7h-11-12; DMS7326 DMS7325; DOM7h-11	Kd: 0,1 a 0,15 ; Ka: 2,5e4 a 1,5e4

Figura 2D