

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 071**

51 Int. Cl.:

C07K 16/18 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 14/56 (2006.01)

C07K 14/575 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2010** **PCT/EP2010/052008**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.08.2010** **WO10094723**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2010** **E 10706187 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017** **EP 2398826**

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

30 Prioridad:

19.02.2009 US 153746 P

27.03.2009 US 163987 P

30.09.2009 US 247136 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 655 071 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 único de inmunoglobulina de anti-albúmina de suero DOM7h-11, 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 único 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 insulínотrópicos, 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, N° 5, pág. 283-288, 2008.

El documento WO2008/096158 describe DOM7h-11, que es un buen dAb anti-SA. Sería deseable proporcionar dAbs mejorados que fueran variantes del DOM7h-11 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 a la unión FW2/CDR2 (posiciones 49 a 51, numeración de las posiciones de acuerdo con Kabat) comparada del DOM7h-11.

La presente invención proporciona un dominio variable único de inmunoglobulina de anti-albúmina de suero (SA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2.

La presente invención proporciona un ligando multi-específico que comprende un dominio variable único 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 conector entre el dominio variable único 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, la presente invención proporciona un ligando multiespecífico de la presente invención, en donde el antígeno diana distinto de SA es TNFR1.

La presente invención proporciona un dominio variable único de inmunoglobulina anti-SA de la presente invención, en el que el dominio variable es conjugado a un fármaco (opcionalmente un fármaco NCE).

La presente invención proporciona un producto de fusión que comprende un polipéptido, proteína, péptido o

fármaco NCE fusionado o conjugado a un dominio variable único de inmunoglobulina de la presente invención.

Se proporciona un conjugado que comprende un fármaco NCE conjugado a un dominio variable único de inmunoglobulina anti-SA de la presente invención.

5 La presente invención proporciona una proteína de fusión que comprende un fármaco polipeptídico o peptídico fusionado a un dominio variable único de inmunoglobulina de la presente invención. En una realización, en la proteína de fusión, la proteína de fusión comprende un conector (por ejemplo, un conector que comprende la secuencia de aminoácidos TVA, opcionalmente TVAAPS) entre el dominio variable único de inmunoglobulina y el fármaco.

10 La presente invención proporciona una composición que comprende un dominio variable único de inmunoglobulina, ligando multi-específico, producto de fusión, proteína de fusión o conjugado 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 único de inmunoglobulina de la presente invención.

15 La presente invención proporciona un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un ligando multi-específico de la presente invención o una proteína de fusión de la presente invención.

La presente invención proporciona un ácido nucleico de la presente invención, que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 7.

La presente invención proporciona un vector que comprende el ácido nucleico de la presente invención.

La presente invención proporciona una célula huésped aislada que comprende el vector de la presente invención.

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

25 Se describe una variante de dominio variable único de inmunoglobulina anti-albúmina de suero (SA) de DOM7h-11, en el que la variante comprende al menos una mutación en la unión FW2/CDR2 (posiciones 49 a 51, numeración de las posiciones de acuerdo con Kabat) en comparación con DOM7h-11 y en el que la variante tiene de 2 a 8 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos de DOM7h-11.

30 Se describe una variante de dominio variable único de inmunoglobulina anti-albúmina de suero (SA) de DOM7h-11, en el que la variante comprende una Met en la posición 32 (numeración de acuerdo con Kabat) en comparación con DOM7h-11 y en el que la variante tiene de 0 a 4 cambios adicionales en comparación con la secuencia de aminoácidos de DOM7h-11.

35 Se describen variantes de DOM7h-11 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 único 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.

50 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.

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.

- 5 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.

10 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-11-15 o DOM7h-11-15^{S12P} (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-11-15) o DOM7h-11-12 (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-11-12). DOM7h-11-15 y DOM7h-11-12 dan solo una modesta caída en la afinidad cuando se fusionan o conjugan a la pareja haciéndolos útiles en productos de fusión. DOM7h-11-15^{S12P} es idéntico a DOM7h-11-15, con la excepción de que la posición 12 (numeración según Kabat) es una prolina en lugar de una serina. Esto
15 proporciona las ventajas establecidas en el documento WO08052933, que incluyen reducir la unión a la Proteína-L de las proteínas de fusión que contienen este anticuerpo de dominio y facilitar la purificación. De forma similar, la descripción proporciona una variante DOM7h-11 como se describe en la presente, en donde la variante comprende una secuencia de aminoácidos como se establece a continuación con la excepción de que la posición 12 (numeración según Kabat) es una prolina. La descripción también proporciona proteínas de fusión, conjugados o composiciones que comprenden tales variantes de DOM7h-11.
20

Un aspecto de la descripción proporciona una variante de DOM7h-11 que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de DOM7h-11-15S12P o tiene hasta 4 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos de DOM7h-11-15^{S12P}, siempre que la secuencia de aminoácidos de la variante tenga al menos una mutación en la unión FW2 / CDR2 (posiciones 49 a 51, numeración según Kabat).

- 25 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.

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.

- 30 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-11-15 o DOM7h-11-3 o DOM7h-11-15^{S12P} o DOM7h-11-15^{S12P} con hasta 4 cambios comparada con la secuencia de aminoácidos de DOM7h-11-15^{S12P}) y una incretina o agente insulínico, por ejemplo, exendina-4, GLP-1(7-37), GLP-1(6-36) o cualquier incretina o agente insulínico descrito en el documento WO06/059106.

35 Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Alineamiento de la secuencia de aminoácidos para dAbs de la variante DOM7h-11. Un "." en una posición particular indica que en esa posición se encuentra el mismo amino en DOM7h-11. 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).

- 40 Figura 2: Parámetros cinéticos de variantes de DOM7h-11. 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
50 *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

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*, 2ª ed. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. y Ausubel y col., *Short Protocols in Molecular Biology* (1999) 4ª Ed, John Wiley & Sons, Inc) y métodos químicos.

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 $\text{TNF}\alpha$ 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 $\text{TNF}\alpha$ en un ensayo de citotoxicidad de L929 convencional).

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.

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.

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 quiméricos, 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).

La frase “dominio variable único 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 único 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 único 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 único de inmunoglobulina” como se usa el término en este documento. Un “dominio variable de inmunoglobulina sencillo” es lo mismo que un “dominio variable único de inmunoglobulina” como se usa el término en este documento. Un “dominio variable de anticuerpo sencillo” o un “dominio variable único de anticuerpo” es lo mismo que un “dominio variable único de inmunoglobulina” como se usa el término en este documento. Un dominio variable único 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 único 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 ligeras. El V_{HH} puede humanizarse.

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.

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 único 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 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 único, 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 referencia a “Pharmacokinetics”, M Gibaldi & D Perron, publicado por Marcel Dekker, 2ª Rev. edición ex. (1982), que describe parámetros farmacocinéticos tales como semividas $t_{1/2}$ alfa y $t_{1/2}$ 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*.

Las semividas ($t_{1/2}$ 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 $t_{1/2}$ alfa es la semivida de la primera fase y la semivida $t_{1/2}$ 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 $t_{1/2}$ 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. Adicionalmente, o de manera alternativa, el dominio variable, la proteína de fusión o el ligando de acuerdo con la descripción tendrá una semivida $t_{1/2}$ 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 intervalo adecuado es (o es aproximadamente) de 1 a 6 horas, de 2 a 5 horas o de 3 a 4 horas.

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 $t_{1/2}$ beta 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 $t_{1/2}$ beta es (o es aproximadamente) de hasta, e incluyendo, 21 ó 25 días. En una realización, el límite superior del intervalo es (o es 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 semivida $t_{1/2}$ beta 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).

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 semividas 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 único, 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.

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 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 epítipo específico, tal como albúmina de suero humana, compete con otro antígeno o epítipo, 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, compete con un segundo ligando tal como un dAb para unirse a un antígeno o epítipo diana. El término “compete”, 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 único y su pareja o diana afin. La molécula interferente o competidora puede ser otro dominio variable único o puede ser una molécula que sea estructuralmente y/o funcionalmente similar a una pareja o diana afin.

La expresión “resto de unión” se refiere a un dominio que se une específicamente a un antígeno o epítipo independientemente de un dominio de unión a antígeno o epítipo 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, una adnectina, un Affibody, un avímero, GroEI, 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 epítipo 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-11, en el que la variante comprende al menos una mutación en la unión FW2/CDR2 (posiciones 49 a 51, numeración de las posiciones de acuerdo con Kabat) en comparación con DOM7h-11 y en el que la variante tiene de 2 a 8 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos de DOM7h-11. Opcionalmente, la posición 49 (de acuerdo con Kabat) es Leu. Adicionalmente o como alternativa, la posición 50 (de acuerdo con Kabat) es opcionalmente Ala o Trp. Adicionalmente o como alternativa, la posición 51 (de acuerdo con Kabat) es opcionalmente Phe o Asn. En una realización, la variante comprende una mutación en cada una de las posiciones 49, 50 y 51 (numeración de acuerdo con Kabat) comparada con DOM7h-11. En una realización, la variante comprende un motivo LFG, en donde L está en posición 49 (numeración según Kabat), en donde F y G son Leu, Phe y Gly, respectivamente.

En una realización, la variante comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de un dominio variable único seleccionado de DOM7h-11-3, DOM7h-12-15, DOM7h-11-12 y DOM7h-11-19 o tiene hasta 4 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos seleccionada, siempre que la secuencia de aminoácidos de la variante tenga al menos una mutación en la unión FW2/CDR2 (posiciones 49 a 51, 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 único seleccionado de DOM7h-11-3, o tiene hasta 4 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos seleccionada, siempre que la secuencia de aminoácidos de la variante tenga L en posición 49, W en posición 50 y N en posición 51. En una realización, la variante comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica

- a la secuencia de aminoácidos de un dominio variable único seleccionado de DOM7h-11-12, o tiene hasta 4 cambios comparada con la secuencia de aminoácidos seleccionada, siempre que la secuencia de aminoácidos de la variante tenga M en posición 32 y L en posición 49. En una realización, la variante comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de un dominio variable único seleccionado de DOM7h-11-15 o DOM7h-1-15^{S12P}, o tiene hasta 4 cambios comparada con la secuencia de aminoácidos seleccionada, siempre que la secuencia de aminoácidos de la variante tenga M en posición 32, L en posición 49, A en posición 50 y F en posición 51. En una realización, la variante comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de un dominio variable único seleccionado de DOM7h-11-18, o tiene hasta 4 cambios comparada con la secuencia de aminoácidos seleccionada, siempre que la secuencia de aminoácidos de la variante tenga M en posición 32 y H en posición 87. En una realización, la variante comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de un dominio variable único seleccionado de DOM7h-11-19, o tiene hasta 4 cambios comparada con la secuencia de aminoácidos seleccionada, siempre que la secuencia de aminoácidos de la variante tenga M en posición 32, L en posición 49 y T en posición 91. Toda la numeración en este párrafo está de acuerdo con Kabat.
- Un aspecto de la descripción proporciona una variante del dominio variable único de inmunoglobulina anti-albúmina sérica (SA) de DOM7h-11, donde la variante comprende una Met en la posición 32 (numeración según Kabat) en comparación con DOM7h-11, y en el que la variante tiene de 0 a 4 cambios adicionales en comparación con la secuencia de aminoácidos de DOM7h-11. Opcionalmente, la variante comprende al menos una mutación en la unión FW2/CDR2 (posiciones 49 a 51, numeración según Kabat) en comparación con DOM7h-11.
- En una realización de cualquier aspecto de la invención, la variante comprende al menos una mutación en comparación con DOM7h-11 seleccionada de entre las siguientes
- Posición 49 = L,
- Posición 50 = A o W,
- Posición 51 = F o N,
- Posición 87 = H, y
- Posición 91 = T.
- En una realización, la variante comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de un dominio variable único seleccionado de DOM7h-11-12, DOM7h-11-15, DOM7h-11-15^{S12P}, DOM7h-11-18 y DOM7h-11-19 o tiene hasta 4 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos seleccionada, siempre que la secuencia de aminoácidos de la variante tenga Met en la posición 32.
- En una realización, la variante comprende una más de las siguientes características cinéticas:
- (a) La variante 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 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 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 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 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 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 a aproximadamente) $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, opcionalmente de (o de aproximadamente) 1×10^6 a (o a aproximadamente) $5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, determinada de acuerdo con la resonancia de plasmón superficial;

5 (g) La variante 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;

10 (h) La variante 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 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 a aproximadamente) $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, opcionalmente de (o de aproximadamente) 1×10^6 a (o a aproximadamente) $3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, determinada de acuerdo con la resonancia de plasmón superficial;

15 (j) La variante 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;

20 (k) La variante 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

(l) La variante 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;

25 Opcionalmente la variante tiene:

I: una K_D 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 K_D 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 K_D 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

30 V: una cinética de acuerdo con I y III; o

VI: una cinética de acuerdo con I, II y III.

La descripción también proporciona un ligando que comprende una variante 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 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 resto de unión puede ser cualquier resto de unión que se una 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™, adnectinas, GroEL y fibronectinas.

En una realización, se proporciona un conector entre el resto de unión anti-diana y la variante única anti-SA, comprendiendo el enlazante la secuencia de aminoácidos AST, opcionalmente ASTGPS. Conectores 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).

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, 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-10, factor 2 del crecimiento de queratocitos (KGF-2), KGF, Leptina, LIF, Linfotactina, 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 (MPL-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 quimioquina humana 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 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 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-11-3 o DOM7h-11-15 o DOM7h-11-15^{S12P}.

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-11-3 o DOM7h-11-15 o DOM7h-11-15^{S12P}.

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-11-3 o DOM7h-11-15 o DOM7h-11-15^{S12P}.

En una realización, el ligando de la invención es una proteína de fusión que comprende una variante 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 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 de la descripción. En un ejemplo, el fármaco está unido de manera covalente a la variante (por ejemplo, la variante 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. El fármaco puede estar unido de manera covalente o no covalente a la variante de manera directa o indirecta (por ejemplo, mediante un conector 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 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 único de la descripción o más de un dominio variable único (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 único 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 único, (de dominio variable único 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 único que se une específicamente a la albúmina de suero del ligando que contiene un dominio variable único (monómero) o más de un dominio variable único (multímero, proteína de fusión, conjugado y ligando de especificidad dual como se define en este documento). Los ejemplos no limitantes de marcadores que pueden posicionarse en uno o ambos de estos extremos incluyen un marcador HA, his o myc. Las entidades, que incluyen uno o más marcajes, marcadores y fármacos, pueden unirse al ligando que contiene un dominio variable único (monómero) o más de un dominio variable único (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.

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 como se describe anteriormente, en la que la variante es DOM7h-11-15 o DOM7h-11-15^{S12P} (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-11-15 o DOM7h-11-15^{S12P}) o DOM-7h-11-12 (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-11-15 o DOM7h-11-15^{S12P}). DOM7h-11-15, DOM7h-11-15^{S12P} y DOM7h-11-12 producen únicamente una modesta disminución de la afinidad cuando se fusiona o se conjuga con la pareja haciéndole útil en los productos de fusión.

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.

También se incluye en este documento un ácido nucleico aislado que codifica cualquiera de las variantes, proteínas de fusión, conjugados o ligandos descritos en este documento, por ejemplo, un ligando que contiene una variante de dominio variable único (monómero) de la invención o más de una variante de dominio variable único (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 único (monómero) o más de una variante de dominio variable único (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 único (monómero) o más de un dominio variable único (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, 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 único (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.

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.

Un aspecto de la descripción proporciona un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de una variante de DOM7h-11 seleccionada de DOM7h-11-3, DOM7h-11-5, DOM7h-11-5^{S12P}, DOM7h-11-12 y DOM7h-11-18 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.

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, ligandos, proteínas de fusión, conjugados, ácidos nucleicos, vectores, huéspedes y composiciones de la presente invención.

Las secuencias de la variante DOM7h-14, 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-14 son las SEQ ID N°: 1-10 en la solicitud en trámite junto con la presente.

Secuencias

Tabla 1: Secuencias de Aminoácidos de dAbs Variante DOM7h-11

DOM7h-11-12 (SEQ ID NO: 1)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPITGMLSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR
DOM7h-11-15 (SEQ ID NO: 2)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPITGMLSWYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR
DOM7h-11-18 (SEQ ID NO: 3)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPITGMLSWYQQKPGKAPKLLIWFGSRLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYHCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR
DOM7h-11-19 (SEQ ID NO: 4)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPITGMLSWYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR
DOM7h-11-3 (SEQ ID NO: 5)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPITGMLSWYQQKPGKAPKLLILWNSRLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR

5

Tabla 2: Secuencias de Nucleótidos de dAbs Variante DOM7h-11

DOM7h-11-12 (SEQ ID NO: 6)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGT CACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCG TCCGATTGGG ACGATGTTAA GTTGGTACCA GC AGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTTGTTT GGTTCCCGGT TGCAAAGT GG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCAT CAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTGCGCAG GCTGGGACGC ATCCTACGAC GTTCGGCCAA GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
DOM7h-11-15 (SEQ ID NO: 7)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGT CACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCG TCCGATTGGG ACGATGTTAA GTTGGTACCA GC AGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCCTTGCT TTTTCCCGTT TGCAAAGT GG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCAT CAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTGCGCAG GCTGGGACGC ATCCTACGAC GTTCGGCCAA GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
DOM7h-11-18 (SEQ ID NO: 8)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGT CACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCG TCCGATTGGG ACGATGTTAA GTTGGTACCA GC AGAAACCA GGGAAAGCCC CAAAGCTCCT GATCTGGTTT GGTTCCCGGT TGCAAAGT GG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCAT CAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACCA CTGTGCGCAG GCGGGACGC ATCCTACGAC GTTCGGCCAA GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
DOM7h-11-19 (SEQ ID NO: 9)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGT CACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCG TCCGATTGGG ACGATGTTAA GTTGGTACCA GC AGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTTGTTT GGTTCCCGGT TGCAAAGT GG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACGGAT TTCACTCTCA CCAT CAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTGCGCAG ACTGGGACGC ATCCACGAC GTTCGGCCAA GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG
DOM7h-11-3 (SEQ ID NO: 10)
GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGT CACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCG TCCGATTGGG ACGACGTTAA GTTGGTACCA GC AGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCCTTTGG AATTCCCGTT TGCAAAGT GG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCAT CAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTGCGCAG GCTGGGACGC ATCCTACGAC GTTCGGCCAA GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG

10

Tabla 3: Secuencias de Aminoácidos de dAbs anti-TNFR1

>DOM1h-509 (SEQ ID NO: 11)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYRMHWVRQAPGKLEWVSSIDTRGSST YYADPVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAVTMFSPFFDYWGQGLV TVSS
>DOM1h-510 (SEQ ID NO: 12)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFADYGMWVRQAPGKLEWVSSITRTGRVT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWRNRHGEYLADF DYWGQG TLVTVSS
>DOM1h-543 (SEQ ID NO: 13)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFMRYRMHWVRQAPGKLEWVSSIDSNGSST YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRTERS PF DYWGQGLV TVSS
>DOM1h-549 (SEQ ID NO: 14)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVDYEMHWVRQAPGKLEWVSSISESGTTT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRRFSASTF DYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574 (SEQ ID NO: 15)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKLEWVSQISNTGGHT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGHWEPF DYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-1 (SEQ ID NO: 16)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKLEWVSQISNTGGHT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGWRPEP DYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-2 (SEQ ID NO: 17)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKLEWVSQISNTGGHT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGWRPEP DYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-7 (SEQ ID NO: 18)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKLEWVSQISNTGGHT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWE PF DYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-8 (SEQ ID NO: 19)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGGHT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWE PF DYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-9 (SEQ ID NO: 20)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGGQTLVT VSS
>DOM1h-574-10 (SEQ ID NO: 21)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGGQTLVT VSS
>DOM1h-574-11 (SEQ ID NO: 22)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPFDHWGGQTLVT VSS
>DOM1h-574-12 (SEQ ID NO: 23)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDHT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPFDYWGGQTLVT VSS
>DOM1h-574-13 (SEQ ID NO: 24)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPFDYWGGQTLVT VSS
>DOM1h-574-14 (SEQ ID NO: 25)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGGQTLVT VSS
>DOM1h-574-15 (SEQ ID NO: 26)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDHT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGGQTLVT VSS
>DOM1h-574-16 (SEQ ID NO: 27)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGGQTLVT VSS
>DOM1h-574-17 (SEQ ID NO: 28)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISNTGDHT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGGQTLVT VSS
>DOM1h-574-18 (SEQ ID NO: 29)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGGQTLVT VSS

>DOM1h-574-19 (SEQ ID NO: 30)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKYSMGWVRQAPGKDLEWVSQISNTGDHT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-25 (SEQ ID NO: 31)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-26 (SEQ ID NO: 32)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-27 (SEQ ID NO: 33)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKPFYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-28 (SEQ ID NO: 34)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-29 (SEQ ID NO: 35)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-30 (SEQ ID NO: 36)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRR YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAAYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-31 (SEQ ID NO: 37)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFNYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-32 (SEQ ID NO: 38)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS

>DOM1h-574-33 (SEQ ID NO: 39)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFDNWGQGTLVT VSS
>DOM1h-574-35 (SEQ ID NO: 40)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFITYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFQYWGQGTLVT VSS
>DOM1h-574-36 (SEQ ID NO: 41)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGTLVT VSS
>DOM1h-574-37 (SEQ ID NO: 42)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGTLVT VSS
>DOM1h-574-38 (SEQ ID NO: 43)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDSDVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGTLVT VSS
>DOM1h-574-39 (SEQ ID NO: 44)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRR YYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGTLVT VSS
>DOM1h-574-40 (SEQ ID NO: 45)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFKYWGQGTLVT VSS
>DOM1h-574-53 (SEQ ID NO: 46)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGERR YYADSVKGRFTISRDN PKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFEYWGQGTLVT VSS
>DOM1h-574-54 (SEQ ID NO: 47)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVNYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPYEWQGTLVT VTS
>DOM1h-574-65 (SEQ ID NO: 48)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRR YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-66 (SEQ ID NO: 49)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRR YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-67 (SEQ ID NO: 50)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRR YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-68 (SEQ ID NO: 51)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRR YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-69 (SEQ ID NO: 52)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRR YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-70 (SEQ ID NO: 53)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-71 (SEQ ID NO: 54)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-72 (SEQ ID NO: 55)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-73 (SEQ ID NO: 56)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-74 (SEQ ID NO: 57)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRT YYAHSVKGKRFITISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-75 (SEQ ID NO: 58)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDDSVKGKRFITISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-76 (SEQ ID NO: 59)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDDSVKGKRFITISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-77 (SEQ ID NO: 60)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDDSVKGKRFITISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-78 (SEQ ID NO: 61)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDDSVKGKRFITISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-79 (SEQ ID NO: 62)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDDSVKGKRFITISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-84 (SEQ ID NO: 63)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRR YYADAVKGKRFITISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-85 (SEQ ID NO: 64)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRR YYADAVKGKRFITISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-86 (SEQ ID NO: 65)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRR YYADAVKGKRFITISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-87 (SEQ ID NO: 66)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRR YYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPF EYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-88 (SEQ ID NO: 67)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRR YYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-90 (SEQ ID NO: 68)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKFSGMWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRR YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-91 (SEQ ID NO: 69)
>DOM1h-574-92 (SEQ ID NO: 70)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-93 (SEQ ID NO: 71)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-94 (SEQ ID NO: 72)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRR YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAAYYCAIYTGRWP DFDYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-95 (SEQ ID NO: 73)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRR YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAAYYCAIYTGRWP DFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-96 (SEQ ID NO: 74)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRT YYAHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWP DFDYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-97 (SEQ ID NO: 75)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPDFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-98 (SEQ ID NO: 76)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPDFDYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-99 (SEQ ID NO: 77)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPDFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-100 (SEQ ID NO: 78)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISAWGDR YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-101 (SEQ ID NO: 79)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISDGGQRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-102 (SEQ ID NO: 80)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISDSGYRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-103 (SEQ ID NO: 81)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISDGGTRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-104 (SEQ ID NO: 82)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISDKGTRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-105 (SEQ ID NO: 83)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVSQISETGRRT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-106 (SEQ ID NO: 84)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQINNTGSTT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFDYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-107 (SEQ ID NO: 85)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGP EWVSQISNTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-108 (SEQ ID NO: 86)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGP EWVSQISNTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-109 (SEQ ID NO: 87)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-110 (SEQ ID NO: 88)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-111 (SEQ ID NO: 89)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-112 (SEQ ID NO: 90)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYTHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-113 (SEQ ID NO: 91)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRR YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-114 (SEQ ID NO: 92)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQILNTADRT YYDHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-115 (SEQ ID NO: 93)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRT YYDHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-116 (SEQ ID NO: 94)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRR YYAHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-117 (SEQ ID NO: 95)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRR YYDHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-118 (SEQ ID NO: 96)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRT YYAHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVYTGRWVSFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-119 (SEQ ID NO: 97)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRT YYAHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCALYTGRWVSFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-120 (SEQ ID NO: 98)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRT YYAHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-121 (SEQ ID NO: 99)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRT YYAHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCALYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-122 (SEQ ID NO: 100)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTADRR YYAHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-123 (SEQ ID NO: 101)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRR YYADAVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-124 (SEQ ID NO: 102)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGDRR YYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-125 (SEQ ID NO: 103)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTADRR YYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-126 (SEQ ID NO: 104)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRR YYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-127 (SEQ ID NO: 105)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTADRR YYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-128 (SEQ ID NO: 106)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTADRR YYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-129 (SEQ ID NO: 107)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIVNTGDRR YYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-130 (SEQ ID NO: 108)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIANTGDRR YYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-131 (SEQ ID NO: 109)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYDHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-132 (SEQ ID NO: 110)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYDHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPF EYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-133 (SEQ ID NO: 111)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYDHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-134 (SEQ ID NO: 112)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYDHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-135 (SEQ ID NO: 113)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYTHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-137 (SEQ ID NO: 114)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYTDAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-138 (SEQ ID NO: 115)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-139 (SEQ ID NO: 116)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-140 (SEQ ID NO: 117)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTGDRR YYDDSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-141 (SEQ ID NO: 118)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRR YYDDSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-142 (SEQ ID NO: 119)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-143 (SEQ ID NO: 120)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDDAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-144 (SEQ ID NO: 121)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRR YYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-145 (SEQ ID NO: 122)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTGDRR YYDHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-146 (SEQ ID NO: 123)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTGDRR YYDDAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-147 (SEQ ID NO: 124)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWGPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-148 (SEQ ID NO: 125)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFAYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-14 (SEQ ID NO: 126)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWGPFQYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-150 (SEQ ID NO: 127)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFQYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-151 (SEQ ID NO: 128)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-152 (SEQ ID NO: 129)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFQYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-153 (SEQ ID NO: 130)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVFPQYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-154 (SEQ ID NO: 131)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDHSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-155 (SEQ ID NO: 132)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-156 (SEQ ID NO: 133)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-157 (SEQ ID NO: 134)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYDHSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-158 (SEQ ID NO: 135)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYDHSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-159 (SEQ ID NO: 136)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYDHSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-160 (SEQ ID NO: 137)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYDHSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-161 (SEQ ID NO: 138)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYSHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-162 (SEQ ID NO: 139)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYSHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-163 (SEQ ID NO: 140)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYTHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-164 (SEQ ID NO: 141)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYTHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-165 (SEQ ID NO: 142)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-166 (SEQ ID NO: 143)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-167 (SEQ ID NO: 144)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-169 (SEQ ID NO: 145)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRT YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-170 (SEQ ID NO: 146)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-171 (SEQ ID NO: 147)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRT YYDHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-172 (SEQ ID NO: 148)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRT YYDHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-173 (SEQ ID NO: 149)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRR YYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-174 (SEQ ID NO: 150)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRR YYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-175 (SEQ ID NO: 151)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRR YYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-176 (SEQ ID NO: 152)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRR YYDHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-177 (SEQ ID NO: 153)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRR YYDHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-178 (SEQ ID NO: 154)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQIADTADRR YYDHSVKGKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-179 (SEQ ID NO: 155)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRR YYDDAVKGRFTITRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT LVT VSS
>DOM1h-574-180 (SEQ ID NO: 156)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTADRT YYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-4 (SEQ ID NO: 157)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISNTGGHT YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEPFEYWGQGLVT VSS
>DOM1h-574-168 (SEQ ID NO: 158)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVSQISDTGDRR YYDHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPFEYWGQGLVT VSS

Tabla 4: Secuencias de Nucleótidos de dAbs anti-TNFR1

>DOM1h-509 (SEQ ID NO: 157)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGTCACTATAGGATGCATTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGAGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTGATACTAGGGGTTCGTCTACA TACTACGCAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GAAAGCTGTGACGATGTTTTCTCCTTTTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTC ACCGTCTCGAGC
>DOM1h-510 (SEQ ID NO: 158)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGCTGATTATGGGATGCGTTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTACGCGGACTGGTTCGTGTTACA TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GAAATGGCGGAATCGGCATGGTGAGTATCTTGCTGATTTTACTACTGGGGTCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCGAGC
>DOM1h-543 (SEQ ID NO: 159)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTATGAGGTATAGGATGCATTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTGATTCTAATGGTTCTAGTACA TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GAAAGATCGTACGGAGCGTTCGCCGGTTTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTC ACCGTCTCGAGC
>DOM1h-549 (SEQ ID NO: 160)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTGATTATGAGATGCATTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTAGTGAGAGTGGTACGACGACA TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GAAACGTCGTTTTTCTGCTTCTACGTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC

>DOM1h-574 (SEQ ID NO: 161)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACA TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GAAATATACGGGTTCATTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-1 (SEQ ID NO: 162)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACA TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GAAATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-2 (SEQ ID NO: 163)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACA TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GAAATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-4 (SEQ ID NO: 164)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACA TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GAAATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-180 (SEQ ID NO: 165)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGGATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACGCGGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-7 (SEQ ID NO: 166)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-8 (SEQ ID NO: 167)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACA
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-9 (SEQ ID NO: 168)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATATCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATATGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-10 (SEQ ID NO: 169)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGATCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-11 (SEQ ID NO: 170)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTAGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGGTCATACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GAAATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACCACTGGGGTCAGGGGACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-12 (SEQ ID NO: 171)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCATA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GAAATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-13 (SEQ ID NO: 172)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GAAATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-14 (SEQ ID NO: 173)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-15 (SEQ ID NO: 174)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCATA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-16 (SEQ ID NO: 175)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACA
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-17 (SEQ ID NO: 176)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGATCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCATA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACA
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-18 (SEQ ID NO: 177)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGATCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCATA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-19 (SEQ ID NO: 178)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGATCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCATA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-25 (SEQ ID NO: 179)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCATA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-26 (SEQ ID NO: 180)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCATA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-27 (SEQ ID NO: 181)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCATA
TACTACGCGGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-28 (SEQ ID NO: 182)
>DOM1h-574-29 (SEQ ID NO: 183)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACA TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCTTGGAGGCCCTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-30 (SEQ ID NO: 184)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGA TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGCATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCTTGGGAGGCCCTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-31 (SEQ ID NO: 185)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCTTGGGAGGCCCTTTAACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-32 (SEQ ID NO: 186)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACA TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCTTGGGCGCCTTTTGAAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-33 (SEQ ID NO: 187)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACT
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGTGCCCTTTTGACAACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-35 (SEQ ID NO: 188)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTATTACGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTCACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-36 (SEQ ID NO: 189)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACA
TACTACGCGGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-37 (SEQ ID NO: 190)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAAGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-38 (SEQ ID NO: 191)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGGATACGGGTGATCGTAGA
TACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-39 (SEQ ID NO: 192)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTAGA
TACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-40 (SEQ ID NO: 193)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACA TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTAAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-53 (SEQ ID NO: 194)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGAGCGTAGA TACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGACAATCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-54 (SEQ ID NO: 195)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACGGGTGATCGTACA TACTACGCGGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGACAATCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTATGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCACGAGC
>DOM1h-574-65 (SEQ ID NO: 196)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTGGAATACGGGTGATCGTAGA TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGATAATTCCAAGAACA CACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-66 (SEQ ID NO: 197)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTGGAATACGGGTGATCGTAGA TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGACAATCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGTTGGAAGCCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-67 (SEQ ID NO: 198)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGA
TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-68 (SEQ ID NO: 199)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGA
TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCGTTGGAGGCCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-69 (SEQ ID NO: 200)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGA
TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-70 (SEQ ID NO: 201)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGAATACTGCTGATCGTACA
TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GGTATATACGGGTGCGTTGGGAGCCTTTTGCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-71 (SEQ ID NO: 202)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGAATACTGCTGATCGTACA
TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCGTTGGAAGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-72 (SEQ ID NO: 203)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGAATACTGCTGATCGTACA
TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-73 (SEQ ID NO: 204)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTCAATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGTTGGAGGCCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-74 (SEQ ID NO: 205)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTCAATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-75 (SEQ ID NO: 206)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGGATACGGGTGATCGTAGA TACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-76 (SEQ ID NO: 207)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCCCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGGATACGGGTGATCGTAGA TACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGTTGGAAGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-77 (SEQ ID NO: 208)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGGATACGGGTGATCGTAGA TACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-78 (SEQ ID NO: 209)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGGATACGGGTGATCGTAGA TACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGTTGGAGGCCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-79 (SEQ ID NO: 210)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACGGGTGATCGTAGA
TACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-84 (SEQ ID NO: 211)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGAATACGGGTGATCGTAGA
TACTACGAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCGTGGGAGCCTTTTGCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-85 (SEQ ID NO: 212)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGAATACGGGTGATCGTAGA
TACTACGAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCGTGGGAAGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-86 (SEQ ID NO: 213)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCCCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGAATACGGGTGATCGTAGA
TACTACGAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAAGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-87 (SEQ ID NO: 214)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGAATACGGGTGATCGTAGA
TACTACGAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCGTGGGAGGCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-88 (SEQ ID NO: 215)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGAATACGGGTGATCGTAGA
TACTACGAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-90 (SEQ ID NO: 216)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTTTTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGA TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTGCGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-91 (SEQ ID NO: 217)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGAATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTGCGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-92 (SEQ ID NO: 218)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACGGGTGATCGTAGA TACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-93 (SEQ ID NO: 219)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACGGGTGATCGTAGA TACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-94 (SEQ ID NO: 220)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGA TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGCATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTGCGCCGACTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-95 (SEQ ID NO: 221)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTGTAAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGA TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGCATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTGCGCCGACTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC

>DOM1h-574-96 (SEQ ID NO: 222)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTCAATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGGTGGCCCCGACTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-97 (SEQ ID NO: 223)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTCAATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGGTGGCCCCGACTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-98 (SEQ ID NO: 224)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTCGATACGGGTGATCGTAGA TACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGGTGGCCCCGACTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-99 (SEQ ID NO: 225)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTCGATACGGGTGATCGTAGA TACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGGTGGCCCCGACTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-100 (SEQ ID NO: 226)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGATGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTTTCGGCTGGGGTGACAGGACA TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGGTGGGAGCCTTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-101 (SEQ ID NO: 227)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGACGGCGGTTCAGAGGACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-102 (SEQ ID NO: 228)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGACTCCGGTTACCGCACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-103 (SEQ ID NO: 229)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGACGGGGGTACGCGGACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-104 (SEQ ID NO: 230)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGACAAGGGTACGCGCACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-105 (SEQ ID NO: 231)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGAGACCGGTTCGAGGACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-106 (SEQ ID NO: 232)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTAACAATACGGGTTCGACCACA
TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTTCGTTGGGAGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-107 (SEQ ID NO: 233)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTTCAATACTGCTGATCGTACA
TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-108 (SEQ ID NO: 234)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTTCAATACTGCTGATCGTACA
TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTTCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-109 (SEQ ID NO: 235)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA
TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-110 (SEQ ID NO: 236)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA
TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTTCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-111 (SEQ ID NO: 237)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA
TACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTTCGTTGGAGGCCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-112 (SEQ ID NO: 238)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA TACTACACACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-113 (SEQ ID NO: 239)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCAATACTGCTGATCGCAGA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-114 (SEQ ID NO: 240)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTTGAATACTGCTGATCGTACA TACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-115 (SEQ ID NO: 241)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCAATACTGCTGATCGTACA TACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-116 (SEQ ID NO: 242)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTAGA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-117 (SEQ ID NO: 243)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTAGA TACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-118 (SEQ ID NO: 244)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCAATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GGTATATACTGGGCGTTGGGTGTCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-119 (SEQ ID NO: 245)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCAATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GCTATATACTGGGCGTTGGGTGTCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-120 (SEQ ID NO: 246)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCAATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GGTATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-121 (SEQ ID NO: 247)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCAATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GCTATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-122 (SEQ ID NO: 248)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACTGCTGATCGTAGA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC

>DOM1h-574-123 (SEQ ID NO: 249)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCAATACTGCTGATCGTAGA TACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-124 (SEQ ID NO: 250)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCAATACTGGGCGATCGTAGA TACTACGCACACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-125 (SEQ ID NO: 251)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACTGCTGATCGTAGA TACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-126 (SEQ ID NO: 252)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACTGGGTGATCGTAGA TACTACGCACACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-127 (SEQ ID NO: 253)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCAATACTGCTGATCGTAGA TACTACGCACACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-128 (SEQ ID NO: 254)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGA TACTACGCACACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-129 (SEQ ID NO: 255)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGTTGAATACGGGTGATCGTAGA TACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-130 (SEQ ID NO: 256)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGAATACGGGTGATCGTAGA TACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-131 (SEQ ID NO: 257)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTGCGATACTGCTGATCGTACA TACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTCGTTGGGCGCCTTTTGTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-132 (SEQ ID NO: 258)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTGCGATACTGCTGATCGTACA TACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-133 (SEQ ID NO: 259)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTGCGATACTGCTGATCGTACA

TACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-134 (SEQ ID NO: 260)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA
TACTACTCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-135 (SEQ ID NO: 261)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA
TACTACACACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-137 (SEQ ID NO: 262)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA
TACTACACAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-138 (SEQ ID NO: 263)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA
TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-139 (SEQ ID NO: 264)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA
TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-140 (SEQ ID NO: 265)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACGGGTGATCGTAGA
TACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-141 (SEQ ID NO: 266)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACTGCTGATCGTAGA
TACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-142 (SEQ ID NO: 267)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACTGGGTGATCGTAGA
TACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAACCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-143 (SEQ ID NO: 268)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACTGGGTGATCGTAGA
TACTACGATGACGCGGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-144 (SEQ ID NO: 269)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGCTGATCGTAGA
TACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-145 (SEQ ID NO: 270)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGGGTGATCGTAGA
TACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-146 (SEQ ID NO: 271)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACGGGTGATCGTAGA TACTACGATGACGCGGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-147 (SEQ ID NO: 272)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTTGGGGGCCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-148 (SEQ ID NO: 273)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTTGGGTGCCTTTTGCCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-149 (SEQ ID NO: 274)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTTGGGGACCTTTTCAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-150 (SEQ ID NO: 275)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTTGGGAGCCTTTTCAGTACTGGGGTCAGGGAACCTCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-151 (SEQ ID NO: 276)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-152 (SEQ ID NO: 277)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCTTGGGCGCCTTTTCAGTACTGGGGTCAGGGAACCTCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-153 (SEQ ID NO: 278)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCTTGGGTGCCTTTTCAGTACTGGGGTCAGGGCACCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-154 (SEQ ID NO: 279)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACCGGTGATCGTAGA TACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-155 (SEQ ID NO: 280)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-156 (SEQ ID NO: 281)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA
TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-157 (SEQ ID NO: 282)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA
TACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCGTTGGAGGCCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-158 (SEQ ID NO: 283)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA
TACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCGTTGGAGGCCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-159 (SEQ ID NO: 284)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA
TACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCGTTGGGAGGCCCTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-160 (SEQ ID NO: 285)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA
TACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCGTTGGGAGGCCCTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-161 (SEQ ID NO: 286)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA
TACTACTCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-162 (SEQ ID NO: 287)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA TACTACTCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-163 (SEQ ID NO: 288)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA TACTACACACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-164 (SEQ ID NO: 289)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA TACTACACACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-165 (SEQ ID NO: 290)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-166 (SEQ ID NO: 291)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACTGCTGATCGTACA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTCGTTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-167 (SEQ ID NO: 292)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACCGGTGATCGTAGA
TACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACATCTCTCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-168 (SEQ ID NO: 293)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACCGGTGATCGTAGA
TACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACATCTCTCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTTCGGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-169 (SEQ ID NO: 294)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACCGGTGATCGTACA
TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCTCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGCGC
GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-170 (SEQ ID NO: 295)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACCGGTGATCGTACA
TACTACGCACACGCGGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCTCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-171 (SEQ ID NO: 296)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACCGGTGATCGTACA
TACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCTCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-172 (SEQ ID NO: 297)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCCGATACCGGTGATCGTACA
TACTACGATCACGCGGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCTCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-173 (SEQ ID NO: 298)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGCTGATCGTAGA TACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-174 (SEQ ID NO: 299)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACTGCTGATCGTAGA TACTACGCACACGCGGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-175 (SEQ ID NO: 300)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACTGCTGATCGTAGA TACTACGCACACGCGGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-176 (SEQ ID NO: 301)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACTGCTGATCGTAGA TACTACGATCACGCGGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-177 (SEQ ID NO: 302)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGCTGATCGTAGA TACTACGATCACGCGGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC GATATATACGGGTGCGTGGGCGCCTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGGACCCTGGTCACC GTCTCGAGC
>DOM1h-574-178 (SEQ ID NO: 303)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTGCGGATACTGCTGATCGTAGA
TACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCGTGGGCGCCTTTTGTAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM1h-574-179 (SEQ ID NO: 304)

GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTC
TCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGATGGGGTGGGTCCGCCA
GGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCGGATACTGCTGATCGTAGA
TACTACGATGACGCGGTGAAGGGCCGGTTCACCATCACCCGCGACAATTCCAAGAACA
CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGC
GATATATACGGGTGCGTGGGAGCCTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

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

(usada en estudios con ratas):-	
Fusión DOM7h-14/Exendina-4	Número DMS 7138
Secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 305)	
HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNNGPSSGAPPPSGGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCAQGAALPRTFGQGTKVEIK R	
Secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 306)	
CATGGTGAAGGAACATTTACCAGTGACTTGTCAAAACAGATGGAAGAGGAG GCAGTGCAGTTATTTATTGAGTGGCTTAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGG GCACCTCCGCCATCGGGTGGTGGAGGCGGTTACAGGCGGAGGTGGCAGCGGC GGTGGCGGGTCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGT CTCAGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCATGTGGCGTTCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAG TGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT TTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGGTGCAGCGTTCCTAGGACGTTCCGGC AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG	
Fusión DOM7h-14-10/Exendina-4	Número DMS 7139
Secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 307)	
HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNNGPSSGAPPPSGGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCAQGLRHPKTFGQGTKVEIK R	
Secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 308)	

(usada en estudios con ratas):-	
Fusión DOM7h-14/Exendina-4	Número DMS 7138
CATGGTGAAGGAACATTTACCAGTGACTTGTCAAAACAGATGGAAGAGGAG GCAGTGCGGTTATTTATTGAGTGGCTTAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGG GCACCTCCGCCATCGGGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGC GGTGGCGGGTCCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGT CTCAGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCATGTGGCGTTCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAG TGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT TTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGGTTTGAGGCATCCTAAGACGTTTCGGCC AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG	
Fusión DOM7h-14-18/Exendina-4	Número DMS 7140
Secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 309)	
HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQKPKGAPKLLIMWRS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGLMKPMTFGQGTKVEIK R	
Secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 310)	
CATGGTGAAGGAACATTTACCAGTGACTTGTCAAAACAGATGGAAGAGGAG GCAGTGCGGTTATTTATTGAGTGGCTTAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGG GCACCTCCGCCATCGGGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGC GGTGGCGGGTCCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGT CTCAGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCATGTGGCGTTCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAG TGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT TTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGGTCTTATGAAGCCTATGACGTTTCGGCC AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG	
Fusión DOM7h-14-19/Exendina-4	Número DMS 7141
Secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 311)	
HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGGSGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQWIGSQLSWYQKPGEAPKLLIMWRS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGAALPRTFGQGTKVEIK R	
Secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 312)	
CATGGTGAAGGAACATTTACCAGTGACTTGTCAAAACAGATGGAAGAGGAG GCAGTGCGGTTATTTATTGAGTGGCTTAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGG GCACCTCCGCCATCGGGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGC GGTGGCGGGTCCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACCGTGTCAACATCTCTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTC TCAGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGAT CATGTGGCGTTCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGGTGCAGGCGTTGCCTAGGACGTTTCGGCCA AGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG	
Fusión DOM7h-11/Exendina-4	Número DMS 7142

Fusión DOM7h-14-18/Exendina-4	Número DMS 7140
Secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 313)	
HGEFTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASRPIGTTLSWYQQKPGKAPKLLIWFGSR LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR	
Secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 314)	
CATGGTGAAGGAACATTTACCAGTGACTTGTCAAAACAGATGGAAGAGGAG GCAGTGCGGTTATTTATTGAGTGGCTTAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGG GCACCTCCGCCATCGGGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGC GGTGGCGGGTCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGA CGACGTAAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTGTTTTGGTTCCCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAG TGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGGCC AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG	
Fusión DOM7h-11-12/Exendina-4	Número DMS 7147
Secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 315)	
HGEFTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASRPIGTMLS WYQQKPGKAPKLLILFGR LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR	
Secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 316)	
CATGGTGAAGGAACATTTACCAGTGACTTGTCAAAACAGATGGAAGAGGAG GCAGTGCGGTTATTTATTGAGTGGCTTAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGG GCACCTCCGCCATCGGGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGC GGTGGCGGGTCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGA CGATGTAAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTTGTGTTGGTTCCCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAG TGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAT TTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGGCC AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG	
Fusión DOM7h-11-15/Exendina-4	Número DMS 7143
Secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 317)	
HGEFTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASRPIGTMLS WYQQKPGKAPKLLILAFSR LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR	
Secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 318)	
CATGGTGAAGGAACATTTACCAGTGACTTGTCAAAACAGATGGAAGAGGAG GCAGTGCGGTTATTTATTGAGTGGCTTAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGG GCACCTCCGCCATCGGGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGC GGTGGCGGGTCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGA CGATGTAAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCCTTGCTTTTTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGGCCA AGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG	

Fusión DOM7h14-10/ G4SC-NCE	
Secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 319) que codifica DOM7h14-10/G4SC	
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGLRHPKTFGQGTKVEIKRG GGGSC	
La cisteína C-terminal se puede unir a una nueva entidad química (compuesto químico farmacéutico, NCE), por ejemplo, usando un enlace de maleimida.	
Secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 320) que codifica DOM7h14-10/G4SC	
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACC GTGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTTG GTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGTGGCGTTC CTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTAC TACTGTGCTCAGGGTTTGAGGCATCCTAAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAG GTGGAAATCAAACGGGGTGGCGGAGGGGGTTCCTGT	
Fusión DOM7h14-10/TVAAPSC	
Secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 321)	
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGLRHPKTFGQGTKVEIKRT VAAPSC	
La cisteína C-terminal se puede unir a una nueva entidad química (compuesto químico farmacéutico, NCE), por ejemplo, usando un enlace de maleimida.	
Secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 322)	
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACC GTGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTTG GTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGTGGCGTTC CTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTAC TACTGTGCTCAGGGTTTGAGGCATCCTAAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAG GTGGAAATCAAACGGACCGTCGCTGCTCCATCTTGT	
(usada en estudios con ratones):-	
Fusión DOM7h-11/DOM1m-21-23	Número DMS 5515
Secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 323)	
EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYSMGWLRQAPGKGLEWVSRIDS YGRGTYIEDPVKGRFSISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNA FDYWGQGTQVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIGTLS WYQQKPGKAPKLLIWFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC AQAGTHPTTFGQGTKVEIKR	
Aminoácido más nucleótido más secuencia myc tag (SEQ ID NO: 324)	
EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYSMGWLRQAPGKGLEWVSRIDS YGRGTYIEDPVKGRFSISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNA FDYWGQGTQVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIGTLS WYQQKPGKAPKLLIWFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC AQAGTHPTTFGQGTKVEIKRAAAEQKLISEEDLN	
Secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 325)	

Fusión DOM7h14-10/TVAAPSC

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
 CTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAATAGGTATAGTATGG
 GGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGGATTG
 ATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCA
 GCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
 TGCCTGCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTCTCAGTTTGG
 GTCAAATGCGTTTGACTACTGGGGTTCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCGAG
 CGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTC
 CGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA
 AGCTCCTGATCTGGTTTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTT
 CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCA
 ACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACG
 ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

Nucleótido más secuencia myc tag (SEQ ID NO: 326)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
 CTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAATAGGTATAGTATGG
 GGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGGATTG
 ATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCA
 GCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
 TGCCTGCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTCTCAGTTTGG
 GTCAAATGCGTTTGACTACTGGGGTTCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCGAG
 CGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTC
 CGATTGGGACGACGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA
 AGCTCCTGATCTGGTTTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTT
 CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCA
 ACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACG
 ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGCGGCCGAGAACAA
 AAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAATTAA

Fusión DOM7h-11-12/DOM1m-21-23**Número DMS 5516**

Secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 327)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYSMGWLRQAPGKGLEWVSRIDS
 YGRGTYIEDPVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNA
 FDYWGQGTQVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPITMLS
 WYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCA
 QAGTHPTTFGQGTKVEIKR

Aminoácido más nucleótido más secuencia myc tag (SEQ ID NO: 328)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYSMGWLRQAPGKGLEWVSRIDS
 YGRGTYIEDPVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNA
 FDYWGQGTQVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPITMLS
 WYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCA
 QAGTHPTTFGQGTKVEIKRAAAEQKLISEEDLN

Secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 329)

Fusión DOM7h-11-12/DOM1m-21-23	Número DMS 5516
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC CTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAATAGGTATAGTATGG GGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGGATTG ATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCA GCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGCGTGCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTCTCAGTTTGG GTCAAATGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCGAG CGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTC CGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTTGTGTTGGTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTT CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCA ACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACG ACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG	
Nucleótido más secuencia myc tag (SEQ ID NO: 330)	
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC CTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAATAGGTATAGTATGG GGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGGATTG ATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCA GCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGCGTGCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTCTCAGTTTGG GTCAAATGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCGAG CGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTC CGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTTGTGTTGGTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTT CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCA ACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACG ACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGCGGCCGAGAACAA AAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAATTAA	
DOM7h-11-15/DOM1m-21-23 fusion	Número DMS 5517
Secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 331)	
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYSMGWLRQAPGKGLEWVSRIDS YGRGTYIEDPVKGRFSISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNA FDYWGQGTQVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASRPITMLS WYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCA QAGTHPTTFGQGTKVEIKR	
Aminoácido más nucleótido más secuencia myc tag(SEQ ID NO: 332)	
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYSMGWLRQAPGKGLEWVSRIDS YGRGTYIEDPVKGRFSISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNA FDYWGQGTQVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASRPITMLS WYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCA QAGTHPTTFGQGTKVEIKRAAAEQKLISEEDLN	
Secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 333)	

Fusión DOM7h-11-12/DOM1m-21-23	Número DMS 5516
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC CTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAATAGGTATAGTATGG GGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGGATTG ATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCA GCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGCGTGCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTCTCAGTTTGG GTCAAATGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCGAG CGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC	
CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTC CGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCCTTGCTTTTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAA CCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGCGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGA CGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG	
Nucleótido más secuencia myc tag (SEQ ID NO: 334)	
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC CTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAATAGGTATAGTATGG GGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGGATTG ATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCA GCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGCGTGCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTCTCAGTTTGG GTCAAATGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCGAG CGCTAGCACCAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTC CGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCCTTGCTTTTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAA CCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGCGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGA CGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGGCGGCCGCAGAACAA AAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAATTAA	

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.

5

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, 5ª ed. (US Dept. Of Health and Human Services Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991)).

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

Ejemplo 1: Maduración de Afinidad V_k

Selecciones:

- 15 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. N° A3782 y A6414, respectivamente).

- 20 Se prepararon productos biotinilados de los dos antígenos anteriores usando Sulfo-NHS-SS-Biotina unida a Ez (Pierce, Cat. N° 21331). El reactivo sin biotina se eliminó pasando las muestras dos veces a través de una columna de desalinización PD10 seguido de diálisis 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:

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 glicolípida 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).

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.

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 *Sall*/*Not*I en este vector, que añade un marcador *myc* en el extremo C del dAb. Este protocolo usando *Sall* y *Not* I da como resultado la inclusión de una secuencia de aminoácidos ST en el extremo N.

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 $>5 \times 10^7$ clones.

Las bibliotecas propensas a errores tenían la siguiente tasa de mutación promedio y tamaño: DOM7h-11 (2,5 mutaciones por dAb), tamaño: $6,1 \times 10^8$, DOM7h-14 (2,9 mutaciones por dAb), tamaño: $5,4 \times 10^8$.

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 AlbuAb™ (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 propiedades 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 prometec (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 conteniendo 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%).

5 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%).

10 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 μ M, 500 nM y 50 nM. Para determinar la afinidad de unión (K_D) de los AlbuAbs 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+5
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 2 655 071 T3

AlbudAb	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	≥ 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	≥ 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	≥ 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

AlbudAb	Afinidad (K_D) para SA (nM)	Kd	Ka
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.

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:

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.

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.

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)

AlbudAb	CDR		
	CDR1	CDR2	CDR3
DPK9 Vk ficticia	SQSISSYLN (SEQ ID NO: 335)	YAASSLQS (SEQ ID NO: 336)	QQSYSTPNT (SEQ ID NO: 337)
DOM7h-11	SRPIGTTLS (SEQ ID NO: 338)	WFGSRLQS (SEQ ID NO: 339)	AQAGTHPTT (SEQ ID NO: 340)
DOM7h-11-12	SRPIGTMLS (SEQ ID NO: 341)	LFGSRLQS (SEQ ID NO: 342)	AQAGTHPTT (SEQ ID NO: 343)
DOM 7h-11-15	SRPIGTMLS (SEQ ID NO: 344)	LAFSRLQS (SEQ ID NO: 345)	AQAGTHPTT (SEQ ID NO: 346)
DOM 7h-11-18	SRPIGTMLS (SEQ ID NO: 347)	WFGSRLQS (SEQ ID NO: 348)	AQAGTHPTT (SEQ ID NO: 349)
DOM 7h-11-19	SRPIGTMLS (SEQ ID NO: 350)	LFGSRLQS (SEQ ID NO: 351)	AQTGTHPTT (SEQ ID NO: 352)

AlbudAb	CDR		
	CDR1	CDR2	CDR3
DOM 7h-11-3	SRPIGTTLS (SEQ ID NO: 353)	LWFSRLQS (SEQ ID NO: 354)	AQAGTHPTT (SEQ 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)

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

- 5 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% desnaturalizada. 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

- 10 *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*.

- 15 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 $_{app}T_m > 55$ °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*

- 20 Se clonaron AlbudAbs DOM7h-14-10, DOM7h-14-18, DOM7h-14-19, DOM7h-11, DOM7h11-12 y DOM7h-11-15 en el vector pDOM5. Para cada AlbudAbTM, 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 AlbudAbs 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.

- 25 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.

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-compartimental, 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 cada perfil PK.

Tabla 10: PK de AlbudAb™ Sencillo

Especie	AlbudAb	Albúmina K _D (nM)	Parámetros PK			
			AUC h x µg/ml	CL ml/h/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 µg/ml	CL ml/h/kg	t _{1/2} h	V _z 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; V_z: volumen de distribución en base a la fase terminal.

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

Clonación y expresión

Al igual que en los AlbudAbs sencillos, los Albudabs V_k madurados por afinidad se unieron al Interferón alfa 2b (IFNα2b) para determinar si se mantenía un PK útil del AlbudAb como una proteína de fusión.

Secuencia de aminoácidos del interferón alfa 2b:

CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETL
DKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRS
KE (SEQ ID NO: 374)

Secuencia de nucleótidos del interferón alfa 2b:

TGTGATCTGCCTCAAACCCACAGCCTGGGTAGCAGGAGGACCTTGATGCTCCTGGCACAGATGAGGAGAATCTCTC
TTTTCTCCTGCTTGAAGGACAGACATGACTTTGGATTTCCTCCAGGAGGAGTTTGGCAACCAGTTCCAAAAGGCTGAA
ACCATCCCTGTCCTCCATGAGATGATCCAGCAGATCTTCAATCTCTTCAGCACAAAGGACTCATCTGCTGCTTGGGAT
GAGACCCTCCTAGACAAATTCTACACTGAACTCTACCAGCAGCTGAATGACCTGGAAGCCTGTGTGATACAGGGGG
TGGGGGTGACAGAGACTCCCCTGATGAAGGAGGACTCCATTCTGGCTGTGAGGAAATACTTCCAAAGAATCACTCT
CTATCTGAAAGAGAAGAAATACAGCCCTTGTGCCTGGGAGGTTGTGAGAGCAGAAATCATGAGATCTTTTCTTTGTC
AACAACTTGCAAGAAAGTTTAAGAAGTAAGGAA (SEQ ID NO: 375)

Mediante una región enlazante TVAAPS (véase el documento WO2007085814) se realizó la unión del IFNα2b 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:

IFNα2b SOE fragmento 5' GCCCGGATCCACCGGCTGTGATCTG (SEQ ID NO: 376)

IFNα2b SOE fragmento 3' GGAGGATGGAGACTGGGTCATCTGGATGTC (SEQ ID NO: 377)

V_k SOE fragmento 5' GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC (SEQ ID NO: 378)

V_k SOE fragmento 5' para introducir también GCGCAAGCTTTTATTAATTCAGATCCTCTTC

un marcador myc

TGAGATGAGTTTTTGTCTGCGGCCGCCCGT

TTGATTTCACCTTGGTCCC (SEQ ID NO: 379)

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 (SEQ ID NO: 380)

Vk SOE fragmento 3' para introducir también GCGCAAGCTTTTATTAATTCAGATCCTCTTC

un marcador myc

TGAGATGAGTTTTTGTCTGCGGCCGCCGT

TTGATTCCACCTTGGTCCC (SEQ 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):

METDTLLLWVLLLWVPGSTG (SEQ ID NO: 382)

Secuencia líder (nucleótidos):

ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCCGGATCCACCGGGC (SEQ ID NO: 383)

10 Se preparó un ADN plasmídico usando QIAfilter megaprep (Qiagen). Se transfectó 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 AlbudAb en las siguientes fusiones.

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
DMS7321 (IFN α 2b-DOM7h-14)	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVTTETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITICRASQWIG SQLSWYQQKPGKA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGAALPRTFG QGTVKEIKR AAAEQKLISEEDLN* (SEQ ID NO: 384)	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTC TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGAAA CCAATTCAAAAAG CAGAACTATTCCCT GTCTTGCACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTTGTTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCGTTATTC AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVTTETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITICRASQWIG SQLSWYQQKPGKA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGAALPRTFG QGTVKEIKR (SEQ ID NO: 386)	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTC TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGAAA CCAATTCAAAAAG CAGAACTATTCCCT GTCTTGCACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTTGTTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCGTTATTC AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
		GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCTT CTCTCTTTCTACGA ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCAGTGGATT GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAAA GTGGGGTCCCATC ACGTTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCTCAGGGTG CGGCGTTGCCTAG GACGTTCCGGCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGGGC GGCCGCAGAACAA AAACTCATCTCAG AAGAGGATCTGAA TTAA (SEQ ID NO: 385)		GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCTT CTCTCTTTCTACGA ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCAGTGGATT GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAAA GTGGGGTCCCATC ACGTTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCTCAGGGTG CGGCGTTGCCTAG GACGTTCCGGCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGG (SEQ ID NO: 387)
DMS732 (IFN α 2b- DOM7h-14-10)	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVTTETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITICRASQWIG SQLSWYQQKPGKA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGLRHPKTFG QGTVKEIKR	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTC TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGA CCAATTCAAAAAG CAGAACTATTCTC GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVTTETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITICRASQWIG SQLSWYQQKPGKA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGLRHPKTFG QGTKVEIKR (SEQ	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTC TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGA CCAATTCAAAAAG CAGAACTATTCTC GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTTGTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
	AAAEQKLISEEDLN* (SEQ ID NO: 388)	TGAACGATCTAGA GGCTTGCGTTATTC AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCTT CTCTCTTTCTACGA ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGGTGCACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCAGTGGATT GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAAA GTGGGGTCCCATC ACGTTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCTCAGGGTT TGAGGCATCCTAA GACGTTCCGGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGGC GGCCGCAGAACAA AAACTCATCTCAG AAGAGGATCTGAA TTAA (SEQ ID NO: 389)	ID NO: 390)	TGAACGATCTAGA GGCTTGCGTTATTC AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCTT CTCTCTTTCTACGA ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGGTGCACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCAGTGGATT GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAAA GTGGGGTCCCATC ACGTTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCTCAGGGTT TGAGGCATCCTAA GACGTTCCGGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGG (SEQ ID NO: 391)
DMS7323 (IFN α 2b-DOM7h-14- 18)	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVTTETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTC TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGAAA CCAATCCAAAAAG	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVTTETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTC TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGAAA CCAATCCAAAAAG

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
	ESLRKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITICRASQWIG SQLSWYQQKPGKA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGLMKPMTFG QGTVKVEIKRAAAEQ KLISEEDLN* (SEQ ID NO: 392)	CAGAACTATTCCT GTCTTGCACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTTGTTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATTC AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCTT CTCTCTTCTACGA ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCAGTGGATT GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAAA GTGGGGTCCCATC ACGTTTCAGTGCC AGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCTCAGGGTC TTATGAAGCCTATG ACGTTTCGGCCAAG GGACCAAGGTGGA AATCAAACGG GCG GCCGCAGAACAAA AACTCATCTCAGA AGAGGATCTGAAT TAA (SEQ ID NO: 393)	ESLRKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITICRASQWIG SQLSWYQQKPGKA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGLMKPMTFG QGTKVEIKR (SEQ ID NO: 394)	CAGAACTATTCCT GTCTTGCACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTTGTTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCCTTATTC AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCTT CTCTCTTCTACGA ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCAGTGGATT GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAAA GTGGGGTCCCATC ACGTTTCAGTGCC AGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCTCAGGGTC TTATGAAGCCTATG ACGTTTCGGCCAAG GGACCAAGGTGGA AATCAAACGG (SEQ ID NO: 395)
DMS7324 (IFN α 2b-	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
DOM7h-14-19)	LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLDDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVTTETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITSCRASQWIG SQLSWYQQKPGEA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGAALPRTFG QGTKVEIKR AAAEQKLISEEDLN* (SEQ ID NO: 396)	GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTC TCTTGCTCAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCTCAGG AAGAGTTTGGAAA CCAATTCAAAAAG CAGAACTATTCCT GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTTGTTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACCTCTGTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCGTTATTC AGGGTGAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCTT CTCTCTTTCTACGA ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTcTC CATCCTCCCTGTCT GCATCTGTAGGAG ACCGTGTCACCAT CTCTTGCCGGGCA AGTCAGTGGATTG GGTCTCAGTTATCT TGGTACCAGCAGA AACCAGGGGAAGC CCCTAAGCTCCTG ATCATGTGGCGTT CCTCGTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAC GTTTCAGTGGCAG TGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCAC CATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTT TGCTACGTACTACT GTGCTCAGGGTGC GGCGTTGCCTAGG ACGTTCCGCCAAG GGACCAAGGTGGA	LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLDDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVTTETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITSCRASQWIG SQLSWYQQKPGEA PKLLIMWRSSLQSG VPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATY YCAQGAALPRTFG QGTKVEIKR (SEQ ID NO: 398)	GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTC TCTTGCTCAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCTCAGG AAGAGTTTGGAAA CCAATTCAAAAAG CAGAACTATTCCT GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTTGTTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACCTCTGTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCGTTATTC AGGGTGAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCTT CTCTCTTTCTACGA ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTcTC CATCCTCCCTGTCT GCATCTGTAGGAG ACCGTGTCACCAT CTCTTGCCGGGCA AGTCAGTGGATTG GGTCTCAGTTATCT TGGTACCAGCAGA AACCAGGGGAAGC CCCTAAGCTCCTG ATCATGTGGCGTT CCTCGTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAC GTTTCAGTGGCAG TGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCAC CATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTT TGCTACGTACTACT GTGCTCAGGGTGC GGCGTTGCCTAGG ACGTTCCGCCAAG GGACCAAGGTGGA

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
		AATCAAACGGGCG GCCGCAGAACAAA AACTCATCTCAGA AGAGGATCTGAAT TAA (SEQ ID NO: 397)		AATCAAACGG (SEQ ID NO: 399)
DMS7325 (IFN α 2b-DOM7h-11)	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLDDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVTTETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITICRASRPIGT TLSWYQQKPGKAP KLLIWFGSRLQSGV PSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYY CAQAGTHPTTFGQ GTKVEIKR AAAEQKLISEEDLN* (SEQ ID NO: 400)	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTT TCTTGCTCAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGAAA CCAATTCCAAAAAG CAGAACTATTCCT GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTTGTTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCGTTATTC AGGGTG TAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCTT CTCTCTTTCTACGA ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTCACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCGTCCGATT GGGACGACGTAA GTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCTGGTTTGGT TCCCGGTTGCAAA GTGGGGTCCCATC ACGTTTCAGTGCC	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLDDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVTTETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITICRASRPIGT TLSWYQQKPGKAP KLLIWFGSRLQSGV PSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYY CAQAGTHPTTFGQ GTKVEIKR (SEQ ID NO: 402)	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTT TCTTGCTCAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGAAA CCAATTCCAAAAAG CAGAACTATTCCT GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTTGTTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCGTTATTC AGGGTG TAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCTT CTCTCTTTCTACGA ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTCACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCGTCCGATT GGGACGACGTAA GTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCTGGTTTGGT TCCCGGTTGCAAA GTGGGGTCCCATC ACGTTTCAGTGCC

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
		AGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCGCAGGCTG GGACGCATCCTAC GACGTTGCGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGGG C GGCCGCAGAACAA AAACTCATCTCAG AAGAGGATCTGAA TTAA (SEQ ID NO: 401)		AGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCGCAGGCTG GGACGCATCCTAC GACGTTGCGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGG (SEQ ID NO: 403)
DMS7326 (IFN α 2b-DOM7h-11- 12)	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVTTETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASRPIGT MLSWYQQKPGKAP KLLILFGSRLQSGVP SRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYC AQAGTHPTTFGQG TKVEIKR AAAEQKLISEEDLN* (SEQ ID NO: 404)	TGC GACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTT TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGA CCAATTCAAAAAG CAGAACTATTCTT GTCTTGCACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTTGTTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAATCTGTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCGTTATTC AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCTT CTCTCTTTCTACGA ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLLDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVTTETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASRPIGT MLSWYQQKPGKAP KLLILFGSRLQSGVP SRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYC AQAGTHPTTFGQG TKVEIKR (SEQ ID NO: 406)	TGC GACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTT TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGA CCAATTCAAAAAG CAGAACTATTCTT GTCTTGCACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTTGTTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAATCTGTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCGTTATTC AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAATACTTTC AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCTT CTCTCTTTCTACGA ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos sin marcador	Nucleótidos sin marcador
		AAGTCGTCGGATT GGGACGATGTTAA GTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCTTGTTTGGT TCCCGGTTGCAAA GTGGGGTCCCATC ACGTTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCGCAGGCTG GGACGCATCCTAC GACGTTTCGGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGGGC GGCCGCAGAACAA AAACTCATCTCAG AAGAGGATCTGAA TTAA (SEQ ID NO: 405		AAGTCGTCGGATT GGGACGATGTTAA GTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCTTGTTTGGT TCCCGGTTGCAAA GTGGGGTCCCATC ACGTTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTC ACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGTGCGCAGGCTG GGACGCATCCTAC GACGTTTCGGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGG (SEQ ID NO: 407)
DMS7327 (IFN α 2b-DOM7h-11- 15)	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLDDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVTTETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITICRASRPIGT MLSWYQQKPGKAP KLLILAFSRLQSGVP SRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYC AQAGTHPTTFGQG TKVEIKR AAAEQKLISEEDLN* (SEQ ID NO: 408)	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTT TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGAAA CCAATTCCAAAAAG CAGAACTATTCCCT GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTTGTTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCGTTATTC AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAACTTTT AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCTT CTCTCTTTCTACGA	CDLPQTHSLGSRRT LMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTKDS SAAWDETLDDKFYT ELYQQLNDLEACVI QGVGVTTETPLMKED SILAVRKYFQRITLYL KEKKYSPCAWEVV RAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKETVAAPSDI QMTQSPSSLSASVG DRVITICRASRPIGT MLSWYQQKPGKAP KLLILAFSRLQSGVP SRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYC AQAGTHPTTFGQG TKVEIKR (SEQ ID NO: 410)	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTT TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGAAA CCAATTCCAAAAAG CAGAACTATTCCCT GTCTTGACGAAAT GATCCAGCAAATAT TCAATTTGTTTTCTA CAAAGGACTCATCA GCCGCTTGGGATG AAACTCTGTTAGAT AAATTCTACACTGA ACTATATCAACAAC TGAACGATCTAGA GGCTTGCGTTATTC AGGGTGTAGGAGT TACTGAAACTCCCC TAATGAAAGAAGAT TCAATTCTAGCCGT TAGAAAACTTTT AGCGTATCACATTG TATTTAAAGGAAAA GAAATACTCCCAT GTGCATGGGAGGT GGTTAGAGCAGAA ATTATGAGGTCCTT CTCTCTTTCTACGA

	aa + myc	nt + myc	Aminoácidos marcador	sin	Nucleótidos marcador	sin
		ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCGTCCGATT GGGACGATGTAA GTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCCTTGCTTTT TCCCGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCA CGTTTCAGTGGCA GTGGATCTGGGAC AGATTTCACTCTCA CCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGC GCGCAGGCTG GGACGCATCCTAC GACGTTGCGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGGGC GGCCGCAGAACAA AAACTCATCTCAG AAGAGGATCTGAA TTAA (SEQ ID NO: 409)			ATTTGCAAGAATCT TTGAGATCTAAGGA AACCGTCGCTGCT CCATCTGACATCCA GATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCGTCCGATT GGGACGATGTAA GTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCCTTGCTTTT TCCCGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCA CGTTTCAGTGGCA GTGGATCTGGGAC AGATTTCACTCTCA CCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATT TTGCTACGTACTAC TGC GCGCAGGCTG GGACGCATCCTAC GACGTTGCGCCAA GGGACCAAGGTGG AAATCAAACGG (SEQ ID NO: 411)	

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

Determinación de Afinidad y Caracterización Biofísica:

- 5 Para determinar la afinidad de unión (K_D) de las proteínas de fusión AlbudAb-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

AlbudAb	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
DOM 7h-14-18	IFN α 2b	780	2,127E-01	5,80E+05
DOM 7h-14-19	IFN α 2b	1900	1,206E-01	7,96E+04

AlbudAb	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

AlbudAb	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 AlbudAb, en todos los casos la afinidad de unión de AlbudAb 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 AlbudAbs sencillos.

AlbudAb	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

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 AlbudAb-IFN α 2b

15 Las fusiones AlbudAbs 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-AlbudAb 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 (IFN α 2b-DOM7h-14-10) DMS7325 (IFN α 2b-DOM7h-11), DMS7326 (IFN α 2b-DOM7h-11-12), DMS7327 (IFN α 2b-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 µg/ml	CL ml/h/kg	t _{1/2} h	V _z 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-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; V_z: 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 KD 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 AlbudAb 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 AlbudAb adicionales con proteínas, péptidos y NCE.

Se ensayaron diversas AlbudAbs 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	V _z 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

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.

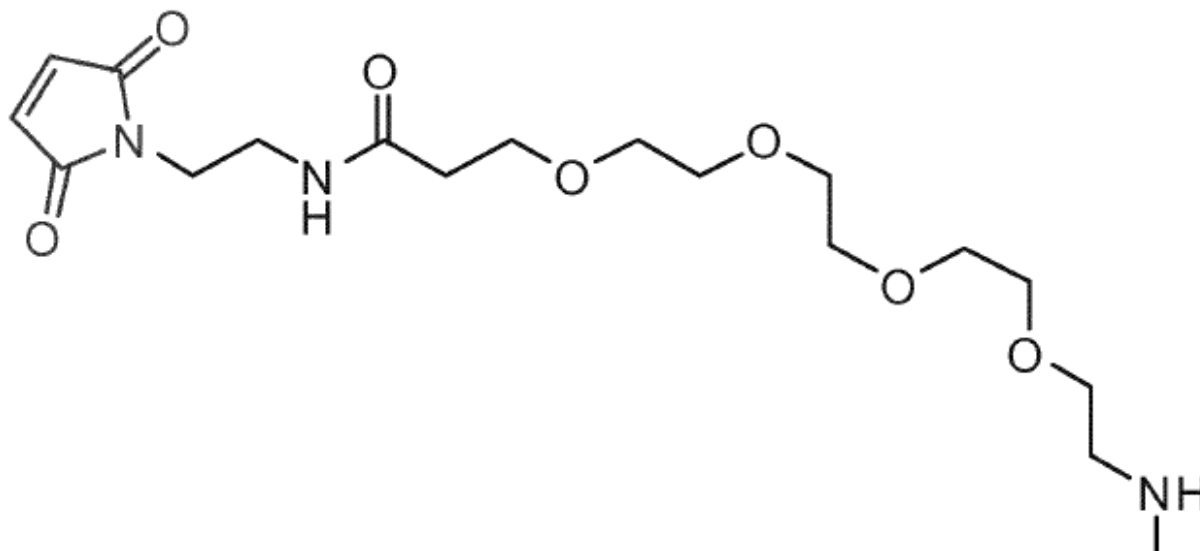
Para producir las fusiones genéticas de exendina-4 o con DOM7h-14 (u otro AlbudAb) que se unen a la albúmina de suero, la secuencia exendina-4-enlazante-AlbudAb se clonó en el vector pTT-5 (obtenible de CNRC, Canadá). En cada caso la exendina-4 estaba en el extremo 5' de la construcción y el dAb en el extremo 3'. El enlazante era un conector (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.

Fusiones NCE Albudab:

Se ensayó una fusión de AlbudAb con una nueva entidad química (NEC). La NCE, un inhibidor de ADAMTS-4 de molécula pequeña se sintetizó con un conector 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 modificado 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 AlbuAb. En resumen, el AlbuAb 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:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWRSSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQP
EDFATYYCAQGLRHPKTFGQGTKVEIKC (SEQ ID NO: 412)

Nucleótidos:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCCACATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGTGGCG
TTCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCA
GTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTGCTCAGGGTTTGAGGCATCCTAAGACGTTCCGGCAAGGGAC
CAAGGTGGAAATCAAATGC (SEQ 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).

NCE-AlbuAbs DOM7h-14-10 GGGGSC y DOM7h-14-10 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.

Fusión dAb-AlbuAb: los 2 AlbuAbs 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 AlbuAb no fusionado. El clon DOM7h-11 muestra una K_D micromolar cuando se fusiona (2,8 μ M) así como cuando no se fusiona (~5 μ M).

Fusión Exendina-4 AlbuAb: el efecto de la fusión de AlbuAbs 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 T1/2 de la fusión aumentó con afinidad mejorada para las SA de las especies.

Generalmente se clasifican los efectos terapéuticos de AlbuAb 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}

DIQMTQSPSSLPASVGDRVITTCRASRPIGTMLSWYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCAQAGTHPTTFGGGTKVEIKR (SEQ 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):

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGCCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCGTCCGATTGGGACGATGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCCTTGCTTTT
TCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCA
GTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGCGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGAC
CAAGGTGGAAATCAAACGG (SEQ 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 (SEQ ID NO: 416).

Un aspecto alternativo de la descripción proporciona un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ 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: 2.
- 5 2. Un ligando multiespecífico que comprende un dominio variable único de inmunoglobulina anti-SA de 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 conector entre el dominio variable único de inmunoglobulina anti-SA y el resto de unión que se une específicamente al antígeno diana distinto de SA, en donde el conector es AST o ASTSGPS.
4. Un ligando multiespecífico según la reivindicación 2 o 3, en el que el antígeno diana distinto de SA es TNF1.
- 10 5. Un dominio variable único de inmunoglobulina anti-SA de la reivindicación 1, en el que el dominio variable está conjugado con un fármaco.
6. Un dominio variable único de inmunoglobulina anti-SA de la reivindicación 5, en el que el fármaco es un fármaco NCE.
7. 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.
- 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.
- 20 10. Una proteína de fusión según la reivindicación 9, en la que la proteína de fusión comprende un conector entre el dominio variable único de inmunoglobulina y el fármaco.
11. Una proteína de fusión según la reivindicación 10, en la que el conector comprende la secuencia de aminoácidos TVA.
12. Una proteína de fusión según la reivindicación 11, en la que el conector es TVAAPS.
- 25 13. Una composición que comprende un dominio variable único de inmunoglobulina, un ligando multiespecífico, un producto de fusión, una proteína de fusión o un conjugado de cualquier reivindicación precedente y un diluyente, portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable único de inmunoglobulina según la reivindicación 1.
15. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un ligando multiespecífico de las reivindicaciones 2 a 4 o una proteína de fusión de las reivindicaciones 9-12.
- 30 16. Un ácido nucleico como se reivindica en la reivindicación 14, que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 7.
17. Un vector que comprende el ácido nucleico de las reivindicaciones 14-16.
18. Una célula huésped aislada que comprende el vector de la reivindicación 17.
- 35 19. Una composición que comprende un dominio variable único de inmunoglobulina, ligando multiespecífico, producto de fusión, proteína de fusión o conjugado de cualquier reivindicación precedente para su uso como un medicamento.

[illegible]

Figura 1A

[illegible]

Figura 1B

humano				Intervalos globales	
Intervalos globales				KD: 1 a 10000	
Intervalos globales				KD: 1.5e-4 a 0,1 ; Ka: 2e6 a 1e4	
Agentes terapéuticos	Crónico	Afinidad elevada KD: 0,1-400	Afinidad media KD: 400-2000	Afinidad baja KD: 2000-10000	Agudo
Intervalos opcionales	KD: 1-200	KD: 1.5e-4 a 8e-3 ; Ka: 1e6 a 5e4	KD: 8e-3 a 0,08 ; Ka: 2e4 a 5e4	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, DMS7324, DMS7327	KD: 8e-3 a 0,08; Ka: 2e4 a 6e4	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
	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
Ejemplos	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 baja
	KD: 1-300	KD: 300-2000	KD: 2000-10000
Intervalos opcionales	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
	KD: 20-200	KD: 400-1800	KD: 2000-6000
Ejemplos	Kd: 9e-3 a 2e-2 ; Ka: 1e6 a 1e5	Kd: 4e-2 a 0,09 ; Ka: 1e5 a 5e4	Kd: 0,1 a 0,14 ; Ka: 5e4 a 3e4
	DOM7h-11-15; DOM7h-11-12; DOM7h-11-18, DOM7h-11-19, DOM7h-14-28, DOM7h-14-36, DOM7h-14 DMS7327; DMS7322	DOM7h-14-18; DOM7h-14-19; DMS7321; DMS7323, DMS7324, DMS7326,,	DMS7325; DOM7h-11;

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	Afinidad media	Afinidad baja
	KD: 1-100	KD: 100-2000	KD: 2000-10000
	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: 4e4 a 1,5e4
Intervalos opcionales	KD: 1 to 80	KD: 120-2000	KD: 4000-10000
	Kd: 2e-3 a 1e-2 ; Ka: 2e6 a 1,5e5	Kd: 9e-3 a 0,07 ; Ka: 1,3e5 a 3e4	Kd: 0,1 a 0,15 ; Ka: 2,5e4 a 1,5e4
Ejemplos	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, DMS7327	DMS7321; DMS7323; DMS7324; DOM7h-11-12; DMS7326	DMS7325; DOM7h-11

Figura 2D