

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 912**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)
C07K 14/31 (2006.01)
C07K 14/735 (2006.01)
C07K 14/435 (2006.01)
C07K 14/74 (2006.01)
C07K 14/745 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2014 PCT/EP2014/055299**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14140366**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014 E 14710879 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2970406**

54 Título: **Nuevos polipéptidos**

30 Prioridad:

15.03.2013 EP 13159500
15.03.2013 US 201361787305 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2018

73 Titular/es:

AFFIBODY AB (100.0%)
Gunnar Asplunds Allé 24
171 63 Solna, SE

72 Inventor/es:

EKBLAD, CAROLINE;
GUNNERIUSSON, ELIN;
LINDBORG, MALIN;
ABRAHMSÉN, LARS;
LÖFBLOM, JOHN;
GRÅSLUND, TORBJÖRN y
SEIJSING, JOHAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 660 912 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

Nuevos polipéptidos

Campo técnico de la invención

5 La presente descripción se refiere a una clase de polipéptidos modificados genéticamente que tienen una afinidad de unión para el receptor Fc neonatal (en lo sucesivo denominado FcRn). La presente descripción también se refiere al uso de dicho polipéptido de unión a FcRn como agente para modificar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de una biomolécula, por ejemplo, un producto farmacéutico y como agente terapéutico.

Antecedentes

10 El receptor Fc neonatal (FcRn) es una proteína heterodimérica que consta de una cadena pesada tipo MHC transmembrana de clase I (cadena α de FcRn) y la cadena ligera de $\beta 2$ -microglobulina, esta última que también forma parte de las moléculas MHC de clase I (Simister y Mostov (1989) Nature 337: 184-7; Burmeister *et al.* (1994) Nature 372: 379-83).

15 El FcRn se localiza predominantemente en los endosomas y puede unirse a la albúmina sérica y a la inmunoglobulina G (IgG) a (pH $\leq 6,5$ y liberarlos a pH $\geq 7,0$ (revisado en Roopenian (2007) Nat Rev Immunol 7: 715-25).

20 El FcRn lleva a cabo varias tareas distintas en mamíferos (revisado en Roopenian, supra). El FcRn interviene en el reciclaje de IgG y albúmina sérica endocitadas, evitando así su degradación en el lisosoma, lo que les proporciona una semivida más prolongada y una mayor disponibilidad en la sangre que otras proteínas séricas. Cuando la IgG, la albúmina sérica y otras proteínas séricas se someten pasivamente a pinocitosis por células en contacto con la sangre, el pH se reduce gradualmente en los endosomas formados, lo que permite la unión de IgG y albúmina sérica a FcRn. Entonces, el receptor, junto con su ligando unido, se transporta a través de endosomas de reciclaje de vuelta a la membrana plasmática. Después de volver a la membrana plasmática, el pH aumenta a más de 7, en cuyo punto se libera el ligando unido.

25 El FcRn también se reconoce por su capacidad para transportar IgG sobre barreras como la placenta, el epitelio de la vía aérea superior, la barrera hematoencefálica y el intestino delgado proximal.

En mamíferos, las propiedades de FcRn se usan para transcitar IgG de una madre a un feto a través de la placenta y para transcitar IgG de la leche materna al flujo sanguíneo del bebé en el intestino delgado proximal.

30 El patrón de expresión de FcRn difiere entre especies. Sin embargo, FcRn es ampliamente expresado por células en la barrera hematoencefálica, el epitelio de la vía aérea superior, los riñones y endotelios vasculares, y por células presentadoras de antígeno, así como por otras células de origen hematopoyético en la mayoría de las especies (revisado en Roopenian (2007), supra).

35 Se han desarrollado anticuerpos y péptidos con afinidad hacia FcRn (Liu *et al.* (2007) J Immunol 179: 2999-3011, Mezo *et al.* (2008) Proc Natl Acad Sci USA 105: 2337-42) y $\beta 2$ -microglobulina (Getman y Balthasar (2005) J Pharm Sci 94: 718-29) con vistas a inhibir la unión entre IgG endógena y FcRn. Otro enfoque ha sido mutar la región Fc de la IgG para obtener una mayor afinidad por FcRn (Petkova *et al.* (2006) Int Immunol 18: 1759-69, Vaccaro *et al.* (2005) Nat Biotechnol 23: 1283-8).

40 La fusión al dominio Fc o a la albúmina es una estrategia ampliamente utilizada para aumentar la semivida *in vivo* de las proteínas. Sin embargo, el gran tamaño de dichas proteínas de fusión afecta adversamente a la penetración del tejido y reduce la especificidad para el homólogo de fusión (Valles *et al.* (2011) J Interferon Cytokine Res 32: 178-184). Por otro lado, se han realizado mutaciones en el fragmento Fc de anticuerpos administrados a primates no humanos para prolongar la semivida (Hinton *et al.* (2004) J Biol Chem 279: 6213-6). Sin embargo, este enfoque está limitado en su uso a anticuerpos terapéuticos, y no puede extrapolarse a otras proteínas terapéuticas a menos que las proteínas en cuestión se fusionen a fragmentos Fc, lo que también da como resultado moléculas de gran tamaño. Se han diseñado varios métodos químicos y recombinantes para mejorar la semivida de las proteínas, como la PEGilación y las fusiones genéticas de la proteína al dominio Fc de IgG o albúmina (revisado en Schellenberger *et al.* (2009) Nat Biotechnol 21: 1186- 1190). Se ha informado que la PEGilación de proteínas disminuye su potencia y contribuye a su inmunorreactividad.

45 Las proteínas de fusión Fc también se han usado para la administración oral y pulmonar mediada por FcRn (Low *et al.*, (2005) Human reproduction Jul; 20 (7): 1805-13), sin embargo, sigue habiendo problemas similares relacionados con la penetración tisular y la especificidad reducida, debido al tamaño de las moléculas de fusión.

El documento WO2010/054699 describe una molécula variante Z de unión a HER2, denominada SEQ ID NO: 493.

Por lo tanto, existe una gran necesidad en el campo para la provisión continua de moléculas con alta afinidad por FcRn. En particular, se necesitan pequeñas moléculas de unión que, cuando están presentes como un homólogo de fusión, no afectan adversamente las propiedades de las moléculas a las que están fusionadas y no contribuyen a la

inmunorreactividad.

Compendio de la invención

5 Es un objeto de la presente descripción proporcionar nuevos agentes de unión a FcRn para su uso en la modificación de las propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas de una biomolécula, por ejemplo, un compuesto farmacéutico.

También es un objeto de la presente descripción proporcionar nuevos agentes de unión a FcRn para su uso como agentes terapéuticos por sí mismos, solo o como tratamiento de combinación.

10 Es un objeto de la presente descripción proporcionar una molécula que permita un direccionamiento eficaz de FcRn, al tiempo que se alivian los inconvenientes mencionados anteriormente y otros inconvenientes de las terapias actuales.

Estos y otros objetos que son evidentes para el experto en la materia de la presente descripción se cumplen mediante diferentes aspectos de la invención como se reivindica en las reivindicaciones adjuntas y como se describe en general en este documento.

15 Por lo tanto, en el primer aspecto de la descripción, se proporciona un polipéptido de unión al receptor Fc neonatal (FcRn), que comprende un motivo de unión a FcRn, *BM*, motivo que consiste en la secuencia de aminoácidos



en donde, independientemente entre sí,

X_2 se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X_3 se selecciona entre A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

20 X_4 se selecciona entre A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X_6 se selecciona entre A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X_7 se selecciona entre A, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X_{16} se selecciona entre N y T;

X_{17} se selecciona entre F, W e Y;

25 X_{18} se selecciona entre A, D, E y N;

X_{21} se selecciona entre A, S, V y W;

X_{25} se selecciona entre A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X_{26} se selecciona entre K y S;

X_{28} se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y; y

30 X_{29} se selecciona entre D y R.

La definición anterior de una clase de polipéptidos de unión a FcRn relacionados con la secuencia se basa en un análisis estadístico de varias variantes polipeptídicas aleatorias de un andamiaje parental, que se seleccionaron por su interacción con FcRn en varios experimentos de selección diferentes. El motivo de unión de FcRn identificado, o "*BM*", corresponde a la región de unión a la diana del andamiaje principal, región que constituye dos hélices alfa dentro de un dominio de proteína de paquete de tres hélices. En el andamiaje principal, los restos de aminoácidos variados de las dos hélices *BM* constituyen una superficie de unión para la interacción con la parte Fc constante de los anticuerpos. En la presente descripción, la variación aleatoria de los restos de la superficie de unión y la posterior selección de variantes han reemplazado la capacidad de interacción de Fc con una capacidad de interacción con FcRn.

40 En una realización de dicho polipéptido de unión a FcRn, el *BM* consiste en la secuencia de aminoácidos



en donde, independientemente entre sí,

X_2 se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X_3 se selecciona entre A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

ES 2 660 912 T3

X₄ se selecciona entre A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X₆ se selecciona entre A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X₇ se selecciona entre A, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X₁₇ se selecciona entre F, W e Y;

5 X₁₈ se selecciona entre A, D, E y N;

X₂₁ se selecciona entre A, S, V y W;

X₂₅ se selecciona entre A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y; y

X₂₈ se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y.

10 En otra realización del primer aspecto de la descripción, dicho polipéptido de unión al receptor Fc neonatal (FcRn) comprende un motivo de unión a FcRn, *BM*, cuyo motivo consiste en la secuencia de aminoácidos

EX₂X₃X₄AX₆X₇EIRWLPNLX₁₆X₁₇X₁₈QRX₂₁AFIX₂₅X₂₆LX₂₈X₂₉

en donde, independientemente entre sí,

X₂ se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X₃ se selecciona entre A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

15 X₄ se selecciona entre A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X₆ se selecciona entre A, E, F, G, H, I, K, Q, R, S y V;

X₇ se selecciona entre A, F, H, K, N, Q, R, S y V;

X₁₆ se selecciona entre N y T;

X₁₇ se selecciona entre F, W e Y;

20 X₁₈ se selecciona entre A, D, E y N;

X₂₁ se selecciona entre A, S, V y W;

X₂₅ se selecciona entre D, E, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X₂₆ se selecciona entre K y S;

X₂₈ se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y; y

25 X₂₉ se selecciona entre D y R.

En otra realización del primer aspecto, se proporciona un polipéptido de unión a FcRn, en el que, independientemente entre sí,

X₂ se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X₃ se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

30 X₄ se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X₆ se selecciona entre A, E, F, G, H, I, K, Q, R y S;

X₇ se selecciona entre A, F, H, K, N, Q, R, S y V;

X₁₆ se selecciona entre N y T;

X₁₇ se selecciona entre F e Y;

35 X₁₈ es D;

X₂₁ es V;

X₂₅ se selecciona entre D, E, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X₂₆ se selecciona entre K y S;

X₂₈ se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V y W y.

X₂₉ se selecciona entre D y R.

En otra realización del primer aspecto, el *BM* consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada entre

5 i) EX₂ X₃ X₄ AX₆ HEIR WLPNLTX₁₇ X₁₈ QR X₂₁ AFIX₂₅ KLX₂₈ D

en donde, independientemente entre sí,

X₂ se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X₃ se selecciona entre A, D, E, G, H, K, L, M, N, Q, R, S, T, V e Y;

X₄ se selecciona entre A, D, E, F, G, I, K, L, N, Q, R, S, T, V e Y;

10 X₆ se selecciona entre A, G, K, R, S y V;

X₁₇ se selecciona entre F, W e Y;

X₁₈ se selecciona entre A, D, E y N;

X₂₁ se selecciona entre A, S, V y W;

X₂₅ se selecciona entre D, G, H, K, L, N, R, V y W;

15 X₂₈ se selecciona entre A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T, W e Y;

y

ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 96 % de identidad con dicha secuencia.

En aún otra realización de dicho aspecto, el *BM* en la secuencia i) consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada entre

20 EX₂ X₃ X₄ AX₆ HEIR WLPNLTX₁₇ X₁₈ QR X₂₁ AFIX₂₅ KLX₂₈ D

en donde, independientemente entre sí,

X₂ se selecciona entre A, D, E, F, N, Q, R, S y W;

X₃ se selecciona entre D, E, G, H, K, M, N, Q, S y T;

X₄ se selecciona entre A, D, E, G, N, Q, R, S, T, V e Y;

25 X₆ se selecciona entre A, G, S y V;

X₁₇ se selecciona entre F, W e Y;

X₁₈ se selecciona entre A, D, E y N;

X₂₁ se selecciona entre A, S, V y W;

X₂₅ se selecciona entre D, G, H, K, L, N, R y V; y

30 X₂₈ se selecciona entre A, E, H, L, N, Q, R, S, T, W e Y.

Como comprenderá la persona experta, la función de cualquier polipéptido, incluida la capacidad de unión a FcRn del polipéptido de la presente descripción, depende de la estructura terciaria del polipéptido. Por lo tanto, es posible realizar cambios menores en la secuencia de aminoácidos en un polipéptido sin afectar a su función. Por lo tanto, la descripción abarca variantes modificadas del polipéptido de unión a FcRn, que son tales que se retienen las características de unión de FcRn.

35

Por lo tanto, como se ha descrito anteriormente, la presente descripción también abarca un polipéptido de unión a FcRn que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 96 % o superior a un polipéptido como se define en i).

40

En algunas realizaciones, dichos cambios pueden realizarse en todas las posiciones de las secuencias del polipéptido de unión a FcRn como se describe en este documento. En otras realizaciones, dichos cambios pueden realizarse solo en las posiciones no variables, también indicadas como restos de aminoácidos del andamiaje. En

tales casos, no se permiten cambios en las posiciones variables, es decir, posiciones indicadas con una "X" en la secuencia i). Por ejemplo, es posible que un resto de aminoácido que pertenece a una cierta agrupación funcional de restos de aminoácidos (por ejemplo, hidrofóbico, hidrofílico, polar, etc.) pueda intercambiarse por otro resto de aminoácido del mismo grupo funcional.

5 El término "% de identidad", como se usa a lo largo de la memoria descriptiva, se puede calcular, por ejemplo, de la siguiente manera. La secuencia de consulta se alinea con la secuencia objetivo usando el algoritmo CLUSTAL W (Thompson *et al.* (1994) *Nucleic Acids Research* 22: 4673-4680). Se realiza una comparación sobre la ventana correspondiente con la más corta de las secuencias alineadas. La secuencia más corta de las alineadas puede ser en algunos casos la secuencia objetivo. En otros casos, la secuencia de consulta puede constituir la secuencia más corta de las alineadas. Los restos de aminoácidos en cada posición se comparan, y el porcentaje de posiciones en la secuencia de consulta que tienen correspondencias idénticas en la secuencia diana se presentan como % de identidad.

15 A continuación, sigue una lista de realizaciones que especifican adicionalmente el resto de aminoácido X_n , donde n es un número entero que denota la posición de dicho resto dentro del polipéptido descrito en este documento. Para aclarar, en los casos en que el *BM* comprendida en el polipéptido pueda consistir en una secuencia de aminoácidos dada o una secuencia de aminoácidos con al menos un % de identidad dado para dicha secuencia de aminoácidos dada, X_n como se usa en este documento se refiere a un resto de aminoácido en dicha secuencia de aminoácidos dada. Por ejemplo, cuando sea aplicable, X_n se refiere a un resto de aminoácido en la secuencia i) anterior.

En una realización, X_2 se selecciona entre A, D, E, F, I, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y.

20 En una realización, X_2 se selecciona entre A, D, F, I, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y.

En una realización, X_2 se selecciona entre A, D, F, I, L, N, Q, R, S, V y W.

En una realización, X_2 se selecciona entre A, I, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y.

En una realización, X_2 se selecciona entre A, I, L, N, Q, S, T, V y W.

En una realización, X_2 se selecciona entre A, I, L, N, Q, V y W.

25 En una realización, X_2 se selecciona entre A, I, L, Q, V y W.

En una realización, X_2 se selecciona entre A, I, L y Q.

En una realización, X_2 se selecciona entre I, L y Q.

En una realización, X_2 se selecciona entre I y Q.

En una realización, X_2 es I.

30 En una realización, X_2 es Q.

En una realización, X_3 se selecciona entre A, D, E, G, H, K, L, M, N, Q, R, S, T, V e Y.

En una realización, X_3 se selecciona entre A, D, E, H, K, L, M, N, Q, R, S, T, V e Y.

En una realización, X_3 se selecciona entre A, D, E, G, H, K, L, M, N, Q, R, S y T.

En una realización, X_3 se selecciona entre A, D, E, G, H, K, M, N, Q, S y T.

35 En una realización, X_3 se selecciona entre A, D, E, G, H, M, N, Q, S y T.

En una realización, X_3 se selecciona entre A, D, E, K, N, Q, S y T.

En una realización, X_3 se selecciona entre A, D, E, K, Q y T.

En una realización, X_3 se selecciona entre A, D, E, Q y T.

En una realización, X_3 se selecciona entre D, E y T.

40 En una realización, X_3 se selecciona entre D y E.

En una realización, X_3 es D.

En una realización, X_3 es E.

En una realización, X_4 se selecciona entre A, D, E, F, G, I, K, L, N, Q, R, S, T, V e Y.

ES 2 660 912 T3

- En una realización, X_4 se selecciona entre A, D, E, G, N, Q, R, S, T y V.
- En una realización, X_4 se selecciona entre A, D, E, F, I, K, L, N, Q, R, S, T y V.
- En una realización, X_4 se selecciona entre A, D, E, I, K, N, Q, R, S y T.
- En una realización, X_4 se selecciona entre A, D, E, I, K, Q, S y T.
- 5 En una realización, X_4 se selecciona entre A, D, I, K, Q y S.
- En una realización, X_4 se selecciona entre A, D, E, K y S.
- En una realización, X_4 se selecciona entre A, D, K y S.
- En una realización, X_4 se selecciona entre A, D, E y K.
- En una realización, X_4 se selecciona entre A, D y K.
- 10 En una realización, X_4 se selecciona entre A y D.
- En una realización, X_4 se selecciona entre A y E.
- En una realización, X_4 es A.
- En una realización, X_4 es D.
- En una realización, X_4 es E.
- 15 En una realización, X_6 se selecciona entre A, G, K, Q, R, S y V.
- En una realización, X_6 se selecciona entre A, G, K, R, S y V.
- En una realización, X_6 se selecciona entre A, G, K, R y S.
- En una realización, X_6 se selecciona entre A, G, K, S y V.
- En una realización, X_6 se selecciona entre A, G, K y V.
- 20 En una realización, X_6 se selecciona entre A, G, K y S.
- En una realización, X_6 se selecciona entre A, G y K.
- En una realización, X_6 se selecciona entre A, G y V.
- En una realización, X_6 se selecciona entre A y G.
- En una realización, X_6 es A.
- 25 En una realización, X_6 es G.
- En una realización, X_7 se selecciona entre A y H.
- En una realización, X_7 es H.
- En una realización, X_{16} es T.
- En una realización, X_{16} es N.
- 30 En una realización, X_{17} se selecciona entre F e Y.
- En una realización, X_{17} es F.
- En una realización, X_{18} se selecciona entre A, D y E.
- En una realización, X_{18} se selecciona entre A y D.
- En una realización, X_{18} es D.
- 35 En una realización, X_{21} se selecciona entre V y W.
- En una realización, X_{21} es V.
- En una realización, X_{25} se selecciona entre D, E, G, H, K, L, N, Q, R, V y W.

En una realización, X_{25} se selecciona entre D, G, H, K, L, N, R, V y W.

En una realización, X_{25} se selecciona entre D, G, H, K, L, N, R y V.

En una realización, X_{25} se selecciona entre H, L, R, V y W.

En una realización, X_{25} se selecciona entre H, R, V y W.

5 En una realización, X_{25} se selecciona entre H, R y V.

En una realización, X_{25} se selecciona entre H, L y R.

En una realización, X_{25} se selecciona entre H y R.

En una realización, X_{25} se selecciona entre H y V.

En una realización, X_{25} es H.

10 En una realización, X_{26} es K.

En una realización, X_{26} es S.

En una realización, X_{28} se selecciona entre A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T, W e Y.

En una realización, X_{28} se selecciona entre A, D, E, K, L, N, Q, R, S, T, W e Y.

En una realización, X_{28} se selecciona entre A, D, E, L, R, S, T, W e Y.

15 En una realización, X_{28} se selecciona entre A, D, K, L, N, Q, R, S, T y W.

En una realización, X_{28} se selecciona entre A, D y R.

En una realización, X_{28} se selecciona entre A y R.

En una realización, X_{28} se selecciona entre D y R.

En una realización, X_{28} es A.

20 En una realización, X_{28} es R.

En una realización, X_{29} es D.

En una realización, X_{29} es R.

En una realización, X_6X_7 se selecciona entre AH y GH.

En una realización, X_6X_7 es AH.

25 En una realización, X_6X_7 es GH.

En una realización, $X_{17}X_{18}$ se selecciona entre FD e YD.

En una realización, $X_{17}X_{18}$ es FD.

En una realización más específica que define una subclase del polipéptido de unión a FcRn, la secuencia cumple al menos tres de las seis condiciones I-VI:

30 I. X_6 se selecciona entre A, G, K y S, tal como en particular A;

II. X_7 es H;

III. X_{17} se selecciona entre F e Y, tal como en particular F;

IV. X_{18} es D;

V. X_{21} se selecciona entre V y W, tal como en particular V;

35 VI. X_{25} se selecciona entre H y R, tal como en particular H.

En algunos ejemplos de un polipéptido de unión a FcRn según el primer aspecto, dicha secuencia cumple al menos cuatro de las seis condiciones I-VI. Más específicamente, la secuencia puede cumplir al menos cinco de las seis condiciones I-VI, tales como las seis condiciones I-VI.

Como se describe en detalle en la sección experimental que sigue, la selección de variantes de polipéptidos de unión a FcRn ha conducido a la identificación de varias secuencias individuales de motivos de unión a FcRn (*BM*). Estas secuencias constituyen realizaciones individuales según este aspecto. Las secuencias de motivos de unión a FcRn individuales se presentan en la Figura 1 y como SEQ ID NO: 1-353. Por lo tanto, en una realización del polipéptido de unión a FcRn según este aspecto, la secuencia se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-353. En una realización, la secuencia se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-15, SEQ ID NO: 17-140 y SEQ ID NO: 353. En una realización, la secuencia se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-2 y SEQ ID NO: 17-140. En una realización, la secuencia se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-2, SEQ ID NO: 17-92, SEQ ID NO: 94-103, SEQ ID NO: 105-125 y SEQ ID NO: 127-140. En una realización, la secuencia se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-8, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 19-20, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75-77 y SEQ ID NO: 353. En otra realización, la secuencia se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 73 y SEQ ID NO: 75-77. En aún otra realización, la secuencia se selecciona entre la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 75 y SEQ ID NO: 77. En una realización, la secuencia se selecciona entre la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 75. En una realización, la secuencia es la SEQ ID NO: 1.

En algunas realizaciones de la presente descripción, el *BM* como se ha definido anteriormente "forma parte de" un dominio de proteína de paquete de tres hélices. Esto se entiende que significa que la secuencia del *BM* se "inserta" en o se "injerta" en la secuencia del dominio de paquete original de tres hélices, de modo que el *BM* reemplaza un motivo estructural similar en el dominio original. Por ejemplo, sin querer limitarse por la teoría, se cree que el *BM* constituye dos de las tres hélices de un paquete de tres hélices, y por lo tanto puede reemplazar dicho motivo de dos hélices dentro de cualquier paquete de tres hélices. Como comprenderá la persona experta, la sustitución de dos hélices del dominio del paquete de tres hélices por las dos hélices *BM* debe realizarse para no afectar la estructura básica del polipéptido. Es decir, el plegamiento global del esqueleto C α del polipéptido según esta realización de la invención es sustancialmente el mismo que el del dominio de proteína del paquete de tres hélices del que forma parte, por ejemplo, que tiene los mismos elementos de estructura secundaria en el mismo orden, etc. Por lo tanto, un *BM* según la descripción "forma parte" de un dominio del paquete de tres hélices si el polipéptido según esta realización del aspecto tiene el mismo plegamiento que el dominio original, lo que implica que se comparten las propiedades estructurales básicas, esas propiedades, por ejemplo, que dan como resultado espectros de CD similares. El experto conoce otros parámetros que son relevantes.

En realizaciones particulares, el motivo de unión a FcRn (*BM*) forma así parte de un dominio de proteína de paquete de tres hélices. Por ejemplo, el *BM* puede constituir esencialmente dos hélices alfa con un bucle de interconexión, dentro de dicho dominio de proteína de paquete de tres hélices. En realizaciones particulares, dicho dominio de proteína de paquete de tres hélices se selecciona entre dominios de proteínas receptoras bacterianas. Los ejemplos no limitantes de dichos dominios son los cinco dominios de tres hélices diferentes de la Proteína A de *Staphylococcus aureus*, como el dominio B, y sus derivados. En algunas realizaciones, el dominio de proteína de paquete de tres hélices es una variante de la proteína Z, que se deriva del dominio B de la proteína A estafilocócica.

En realizaciones en las que el polipéptido de unión a FcRn de la invención forma parte de un dominio de proteína de paquete de tres hélices, el polipéptido de unión a FcRn puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada entre:

iii) K-[*BM*]-DPSQS X_aX_bLLX_c EAKKL X_dX_eX_fQ;

donde

[*BM*] es un motivo de unión a FcRn como se define en la presente memoria, con la condición de que X₂₉ sea D;

X_a se seleccione entre A y S;

X_b se seleccione entre N y E;

X_c se seleccione entre A, S y C;

X_d se seleccione entre E, N y S;

X_e se seleccione entre D, E y S;

X_f se seleccione entre A y S;

y

iv) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 93 % de identidad con una secuencia definida por iii).

En realizaciones en las que el polipéptido de unión a FcRn de la invención forma parte de un dominio de proteína de paquete de tres hélices, el polipéptido de unión a FcRn puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada entre:

v) K-[BM]-QPEQS $X_a X_b L L X_c$ EAKKL $X_d X_e X_f Q$;

donde

[BM] es un motivo de unión a FcRn como se define en la presente memoria, con la condición de que X_{29} sea R;

X_a se seleccione entre A y S;

5 X_b se seleccione entre N y E;

X_c se seleccione entre A, S y C;

X_d se seleccione entre E, N y S;

X_e se seleccione entre D, E y S;

X_f se seleccione entre A y S;

10 y

vi) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 93 % de identidad con una secuencia definida por v).

15 Como se ha descrito anteriormente, los polipéptidos que comprenden cambios menores en comparación con las secuencias de aminoácidos anteriores que no afectan en gran medida a la estructura terciaria y a su función también están dentro del alcance de la presente descripción. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la secuencia iv) o la secuencia vi) tiene al menos un 95 %, por ejemplo, al menos un 97 % de identidad con una secuencia definida por iii) y v), respectivamente.

En una realización, X_a en la secuencia iii) o v) es A. En una realización alternativa, X_a en la secuencia iii) o v) es S.

En una realización, X_b en la secuencia iii) o v) es N. En una realización alternativa, X_b en la secuencia iii) o v) es E.

20 En una realización, X_c en la secuencia iii) o v) es A. En una realización alternativa, X_c en la secuencia iii) o v) es S. En aún otra realización alternativa, la secuencia X_c en iii) o v) es C.

En una realización, X_d en la secuencia iii) o v) es E.

En una realización, X_d en la secuencia iii) o v) es N.

En una realización, X_d en la secuencia iii) o v) es S.

En una realización, X_e en la secuencia iii) o v) es D.

25 En una realización, X_e en la secuencia iii) o v) es E.

En una realización, X_e en la secuencia iii) o v) es S.

En una realización, $X_d X_e$ en la secuencia iii) o v) se selecciona entre EE, ES, SE y SS.

En una realización, $X_d X_e$ en la secuencia iii) o v) es ES.

En una realización, $X_d X_e$ en la secuencia iii) o v) es SE.

30 En una realización, X_f en la secuencia iii) o v) es A. En una realización alternativa, X_f en la secuencia iii) o v) es S.

En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es A y X_f es A.

En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es C y X_f es A.

En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es S y X_f es S.

En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es C y X_f es S.

35 En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es A; $X_d X_e$ es ND y X_f es A.

En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es C; $X_d X_e$ es ND y X_f es A.

En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es S; $X_d X_e$ es ND y X_f es S.

En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es C; $X_d X_e$ es ND y X_f es S.

En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es A; $X_d X_e$ es SE y X_f es A.

En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es C; X_dX_e es SE y X_f es A.

En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es S; X_dX_e es SE y X_f es S.

En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es C; X_dX_e es SE y X_f es S.

En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es A; X_dX_e es ES y X_f es A.

5 En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es C; X_dX_e es ES y X_f es A.

En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es S; X_dX_e es ES y X_f es S.

En una realización, en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es C; X_dX_e es ES y X_f es S.

10 En aún otra realización, la secuencia iii) en la definición de los polipéptidos de unión a FcRn anteriores se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-706. En una realización, la secuencia iii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-368, SEQ ID NO: 370-493 y SEQ ID NO: 706. En una realización, la secuencia iii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-355 y SEQ ID NO: 370-493. En una realización, la secuencia iii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-355, SEQ ID NO: 370-445, SEQ ID NO: 447-456, SEQ ID NO: 458-478 y SEQ ID NO: 480-493. En una realización, la secuencia iii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-361, SEQ ID NO: 366, SEQ ID NO: 372-373, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 381, SEQ ID NO: 394, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 423, SEQ ID NO: 426, SEQ ID NO: 428-430 y SEQ ID NO: 706. En otra realización, la secuencia iii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 381, SEQ ID NO: 394, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 426 y SEQ ID NO: 428-430. En otra realización más, la secuencia iii) se selecciona entre la SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 428 y SEQ ID NO: 430. En una realización, la secuencia iii) se selecciona entre la SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 376 y SEQ ID NO: 428. En una realización, la secuencia iii) es la SEQ ID NO: 354.

Además, en una realización adicional, se proporciona un polipéptido de unión a FcRn como se ha definido anteriormente, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre:

vii) YAK-[BM]-DPSQS SELLX_c EAKKL NDSQA P;

25 en donde [BM] es un motivo de unión a FcRn como se ha definido anteriormente y X_c se selecciona entre A, S y C; y

viii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 94 % de identidad con una secuencia definida por vii).

Como alternativa, se proporciona un polipéptido de unión a FcRn como se ha definido anteriormente, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre:

ix) FNK-[BM]-DPSQS ANLLX_c EAKKL NDAQA P;

30 en donde [BM] es un motivo de unión a FcRn como se ha definido anteriormente y X_c se selecciona entre A y C; y

x) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 94 % de identidad con una secuencia definida por ix).

35 Como se ha descrito anteriormente, los polipéptidos que comprenden cambios menores en comparación con las secuencias de aminoácidos anteriores que no afectan en gran medida a la estructura terciaria y a su función también están dentro del alcance de la presente descripción. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el polipéptido de unión a FcRn como se ha definido anteriormente puede comprender una secuencia que es al menos un 96 %, tal como al menos un 98 % idéntica a una secuencia definida por vii) o ix).

En algunas realizaciones, el motivo de unión a FcRn puede formar parte de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre

ADNNFNK-[BM]-DPSQSANLLSEAKKLNESQAPK;

40 ADNKFNK-[BM]-DPSQSANLLAEAKKLNDQAQAPK;

ADNKFNK-[BM]-DPSVSKEILAEAKKLNDQAQAPK;

ADAQQNNFNK-[BM]-DPSQSTNVLGEAKKLNESQAPK;

AQHDE-[BM]-DPSQSANVLGEAQLNDSQAPK;

VDNKFNK-[BM]-DPSQSANLLAEAKKLNDQAQAPK;

45 AEAKYAK-[BM]-DPSESELLSEAKKLNKSQAPK;

VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNDQAQPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNDSQAPK;
 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;
 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSSESQAPK
 5 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLESSQAPK
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSSESQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLESSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNKAQAPK; y
 10 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNKAQAPK;

en donde [BM] es un motivo de unión a FcRn como se ha definido anteriormente.

En una realización, el polipéptido de unión a FcRn comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre:

xi) AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

en donde [BM] es un motivo de unión a FcRn como se ha definido anteriormente; y

15 xii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 94 % de identidad con la secuencia definida en xi).

En una realización, la secuencia xi) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1060-1062.

En una realización, el polipéptido de unión a FcRn comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre:

xiii) VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

en donde [BM] es un motivo de unión a FcRn como se ha definido anteriormente; y

20 xiv) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 94 % de identidad con la secuencia definida en xiii).

La secuencia xiii) en dicho polipéptido se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707-1059. En una realización, la secuencia xiii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707-721, SEQ ID NO: 723-846 y SEQ ID NO: 1059. En una realización, la secuencia xiii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707-708 y SEQ ID NO: 723-846. En una realización, la secuencia xiii) se selecciona del grupo que
 25 consiste en la SEQ ID NO: 707-708, SEQ ID NO: 723-798, SEQ ID NO: 800-809, SEQ ID NO: 811-831 y SEQ ID NO: 833-846. En una realización, la secuencia xiii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707-714, SEQ ID NO: 719, SEQ ID NO: 725-726, SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 747, SEQ ID NO: 750, SEQ ID NO: 771, SEQ ID NO: 776, SEQ ID NO: 779, SEQ ID NO: 781-783 y SEQ ID NO: 1059. En otra realización, la secuencia xiii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 747, SEQ ID NO: 750, SEQ ID NO: 771, SEQ ID NO: 779 y SEQ ID NO: 781-783. En aún otra realización, la secuencia xiii) se selecciona entre la SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 750, SEQ ID NO: 771, SEQ ID NO: 781 y SEQ ID NO: 783. En una realización, la secuencia xiii) se selecciona entre la SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 729 y SEQ ID NO: 781. En una realización, la secuencia xiii) es la SEQ ID NO: 707.

35 De nuevo, los polipéptidos que comprenden cambios menores en comparación con las secuencias de aminoácidos anteriores que no afectan en gran medida a la estructura terciaria y a su función también están dentro del alcance de la presente descripción. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el polipéptido de unión a FcRn como se ha definido anteriormente puede comprender una secuencia que es al menos un 96 %, tal como al menos un 98 % idéntica a una secuencia definida por xi) o xiii).

40 Los términos "unión de FcRn" y "afinidad de unión para FcRn" como se usan en esta especificación se refieren a una propiedad de un polipéptido que puede analizarse, por ejemplo, mediante el uso de tecnología de resonancia de plasmón superficial (SPR) o ELISA.

45 Por ejemplo, como se describe en los ejemplos a continuación, la afinidad de unión de FcRn puede probarse en un experimento en el que FcRn, o un fragmento correctamente plegado del mismo, se inmoviliza en un chip sensor del instrumento, y se pasa la muestra que contiene el polipéptido a analizar sobre el chip. Como alternativa, el polipéptido a analizar se inmoviliza en un chip sensor del instrumento, y una muestra que contiene FcRn, o un fragmento correctamente plegado del mismo, se pasa sobre el chip. El experto en la materia puede entonces interpretar los resultados obtenidos por dichos experimentos para establecer al menos una medida cualitativa de la

afinidad de unión del polipéptido por FcRn. Si se desea una medida cuantitativa, por ejemplo, para determinar un valor de K_D para la interacción, también se pueden usar métodos de resonancia de plasmón superficial. Los valores de unión pueden definirse, por ejemplo, en un instrumento Biacore (GE Healthcare) o ProteOn XPR 36 (Bio-Rad). El FcRn se inmoviliza adecuadamente en un chip sensor del instrumento, y las muestras del polipéptido cuya afinidad se va a determinar se preparan mediante dilución en serie y se inyectan en orden aleatorio. Los valores de K_D se pueden calcular a partir de los resultados usando, por ejemplo, el modelo de unión de Langmuir 1:1 del software BIAevaluation 4.1 u otro software adecuado proporcionado por el fabricante del instrumento.

Como alternativa, como se describe en los ejemplos a continuación, la afinidad de unión a FcRn puede probarse en un experimento en el que se capturan muestras del polipéptido en placas de ELISA recubiertas con anticuerpo, y se añade FcRn biotinilado seguido de HRP conjugada con estreptavidina. Se añade sustrato TMB y se mide la absorbancia a 450 nm usando un lector de placas de múltiples pocillos, tal como Victor³ (Perkin Elmer). El experto en la materia puede entonces interpretar los resultados obtenidos por dichos experimentos para establecer al menos una medida cualitativa de la afinidad de unión del polipéptido por FcRn. Si se desea una medida cuantitativa, por ejemplo, para determinar el valor de K_D (la mitad de la concentración efectiva máxima) para la interacción, también se puede usar ELISA. La respuesta de los polipéptidos frente a una dilución en serie de FcRn biotinilado se mide usando ELISA como se ha descrito anteriormente. El experto puede entonces interpretar los resultados obtenidos por dichos experimentos y los valores de K_D pueden calcularse a partir de los resultados utilizando por ejemplo GraphPad Prism 5 y regresión no lineal. En una realización, se proporciona un polipéptido de unión a FcRn, que es capaz de unirse a FcRn a pH 6,0 de manera que el valor de K_D de la interacción es como máximo 1×10^{-6} M, como máximo 1×10^{-7} M, como máximo 1×10^{-8} M, como máximo 1×10^{-9} M, como máximo 1×10^{-10} M. Un polipéptido de unión a FcRn según esta realización se uniría, o permanecería unido, a FcRn en condiciones de pH ácido, tal como pH 6,0, por ejemplo, en un lisosoma. Si dicho polipéptido entrara en un entorno intracelular cada vez más ácido, se reciclaría a la membrana plasmática a través de su interacción con FcRn, y así evitaría la degradación.

En una realización, el valor de K_D de la interacción entre el polipéptido de unión a FcRn y FcRn a pH 7,4 es mayor que el valor de K_D de dicha interacción a pH 6,0. Por lo tanto, el polipéptido de unión a FcRn se uniría a FcRn con mayor afinidad a pH 6,0 que a pH 7,4. En una realización, el valor de K_D de dicha interacción a pH 7,4 es al menos 2 veces mayor, tal como al menos 5 veces mayor, tal como al menos 10 veces mayor, tal como al menos 50 veces mayor, tal como al menos 100 veces mayor que el valor K_D de dicha interacción a pH 6,0.

En una realización, el valor de K_D de la interacción entre el polipéptido de unión a FcRn y FcRn a pH 7,4 es al menos 1×10^{-8} M, tal como al menos 1×10^{-7} M, tal como al menos 1×10^{-6} M, como al menos 1×10^{-5} M. En algunas realizaciones, el único criterio para la interacción entre el polipéptido de unión a FcRn y FcRn a pH 7,4 es que cualquier polipéptido de unión a FcRn que se haya unido a FcRn durante condiciones más ácidas se libere más rápidamente de FcRn cuando el valor de pH aumenta.

En una realización alternativa, se proporciona un polipéptido de unión a FcRn, para el que la K_D de dicha interacción a pH 7,4 es igual o inferior a la K_D de dicha interacción a pH 6,0. Un polipéptido de unión a FcRn según esta realización se uniría o permanecería unido a FcRn en condiciones de pH ácido (es decir, tendría una tasa de separación a pH 6,0 que es lo suficientemente lenta para evitar la liberación), por ejemplo en el lisosoma, así como en condiciones de pH neutras o ligeramente básicas, por ejemplo en la membrana plasmática. En una realización más específica, el valor de K_D de dicha interacción a pH 7,4 es al menos 2 veces menor, tal como al menos 5 veces menor, tal como al menos 10 veces menor, tal como al menos 50 veces menor, tal como al menos 100 veces menor que el valor de K_D de dicha interacción a pH 6,0.

En otra realización, se proporciona un polipéptido de unión a FcRn, que es capaz de unirse a FcRn a pH 7,4 de manera que el valor de K_D de la interacción es como máximo 1×10^{-6} M, como máximo 1×10^{-7} M, como máximo 1×10^{-8} M, como máximo 1×10^{-9} M, como máximo 1×10^{-10} M. Un polipéptido de unión a FcRn según esta realización se uniría o permanecería unido un tiempo prolongado a FcRn en condiciones de pH neutro o ligeramente básico, como pH 7,4, por ejemplo, en la membrana plasmática. El término "permanecer unido" debe entenderse como una interacción que tiene una tasa de separación lenta en condiciones dadas.

En general, la persona experta sabe que el valor de K_D de una interacción se define como la relación entre la tasa de separación (k_{off}) y la tasa de unión (k_{on}). Por lo tanto, un valor alto de K_D puede deberse a una k_{off} alta, a una k_{on} baja o a ambas, y, por el contrario, un valor de K_D bajo puede ser debido a una k_{off} baja, a una k_{on} alta o a ambas.

El experto en la materia entenderá que se pueden hacer diversas modificaciones y/o adiciones a un polipéptido de unión a FcRn según cualquier aspecto revelado en este documento para adaptar el polipéptido a una aplicación específica sin apartarse del alcance de la presente descripción.

Por ejemplo, en una realización se proporciona un polipéptido de unión a FcRn como se describe en la presente memoria, polipéptido que se ha extendido en uno o más aminoácidos en el extremo C y/o el extremo N-terminal. Dicho polipéptido debería entenderse como un polipéptido que tiene uno o más restos de aminoácidos adicionales en la primera y/o última posición en la cadena polipeptídica. De este modo, un polipéptido de unión a FcRn puede comprender cualquier cantidad adecuada de restos de aminoácidos adicionales, por ejemplo, al menos un resto de aminoácido adicional. Cada resto de aminoácido adicional puede añadirse individual o colectivamente, por ejemplo,

para mejorar la producción, purificación, estabilización *in vivo* o *in vitro*, acoplamiento o detección del polipéptido. Dichos restos de aminoácidos adicionales pueden comprender uno o más restos de aminoácidos añadidos con el propósito de su acoplamiento químico. Un ejemplo de esto es la adición de un resto de cisteína. Dichos restos de aminoácidos adicionales también pueden proporcionar una "etiqueta" para la purificación o detección del polipéptido, tal como una etiqueta His₆ o una etiqueta "myc" (c-myc) o una etiqueta "FLAG" para la interacción con anticuerpos específicos para la etiqueta o cromatografía de afinidad de metal inmovilizado (IMAC) en el caso de la etiqueta de hexahistidina.

Se pueden acoplar aminoácidos adicionales como se ha descrito anteriormente al polipéptido de unión a FcRn por medio de conjugación química (usando métodos químicos orgánicos conocidos) o por cualquier otro medio, tal como expresión del polipéptido de unión a FcRn como proteína de fusión o unido de cualquier otro modo, ya sea directamente o a través de un enlazador, por ejemplo, un enlazador de aminoácidos.

Los aminoácidos adicionales como se han descrito anteriormente pueden comprender, por ejemplo, uno o más dominios de polipéptido. Un dominio polipeptídico adicional puede dotar al polipéptido de unión a FcRn con otra función, tal como, por ejemplo, otra función de unión, o una función enzimática, o una función tóxica o una función de señalización fluorescente, o combinaciones de las mismas.

Un dominio polipeptídico adicional además puede proporcionar otro resto de unión a FcRn con la misma función de unión a FcRn. Por lo tanto, en una realización adicional, se proporciona un polipéptido de unión a FcRn en una forma multimérica. Se entiende que dicho multímero comprende al menos dos polipéptidos de unión a FcRn como se describe en la presente memoria como unidades monoméricas, cuyas secuencias de aminoácidos pueden ser iguales o diferentes. Las formas multiméricas de los polipéptidos pueden comprender un número adecuado de dominios, teniendo cada uno un motivo de unión a FcRn, y cada uno formando un monómero dentro del multímero. Estos dominios pueden tener la misma secuencia de aminoácidos, pero como alternativa, pueden tener diferentes secuencias de aminoácidos. En otras palabras, el polipéptido de unión a FcRn de la invención puede formar homo- o heteromultímeros, por ejemplo, homo- o heterodímeros. En una realización, se proporciona un polipéptido de unión a FcRn, en el que dichas unidades monoméricas se acoplan covalentemente entre sí. En otra realización, dichas unidades monoméricas del polipéptido de unión a FcRn se expresan como una proteína de fusión. En una realización, se proporciona un polipéptido de unión a FcRn en forma dimérica.

Adicionalmente, también se contemplan polipéptidos o proteínas de fusión "heterogéneos", o conjugados, en los que un polipéptido de unión a FcRn descrito en este documento, o multímero del mismo, constituyen un primer dominio, o un primer resto, y los segundos y restos adicionales tienen otras funciones además de unirse a FcRn, y caen dentro del ámbito de la presente descripción. El segundo y restos adicionales/restos del polipéptido o conjugado de fusión en una proteína de este tipo adecuadamente tienen una actividad biológica deseada.

Por lo tanto, en un segundo aspecto de la presente descripción, se proporciona una proteína de fusión o un conjugado, que comprende un primer resto que consiste en un polipéptido de unión a FcRn según el primer aspecto, y un segundo resto que consiste en un polipéptido que tiene una actividad biológica deseada. En otra realización, dicha proteína de fusión o conjugado puede comprender adicionalmente restos adicionales, que comprenden actividades biológicas deseadas que pueden ser iguales o diferentes a la actividad biológica del segundo resto.

Dichos polipéptidos de fusión heterogéneos también podrían usarse para crear complejos heteromultiméricos de orden superior. Un ejemplo es un complejo heterodimérico de dos polipéptidos de fusión, comprendiendo cada uno un polipéptido de unión a FcRn según la presente descripción en fusión con otro resto. Dicho complejo, por ejemplo, podría formar un heterodímero *in vivo* o *in vitro* y mantenerse unido por interacciones no covalentes y/o covalentes. Un ejemplo específico de dicho complejo es un fragmento Fab, en el que tanto la cadena ligera como la cadena pesada se producen en fusión con un polipéptido de unión a FcRn cada uno, y que puede incluir un enlace disulfuro entre dominios. Se pueden construir muchos complejos heterodiméricos biológicamente relevantes conocidos por el experto en la técnica usando proteínas de fusión que se unen a FcRn como unidades monoméricas.

En una realización de dicha proteína de fusión o conjugado, el tamaño total de la molécula está por debajo del umbral para la depuración renal eficiente tras la administración a un sujeto mamífero.

En otra realización de dicha proteína de fusión o conjugado, el tamaño total de la molécula está por encima del umbral para la depuración renal eficiente tras la administración a un sujeto mamífero.

En una realización, se proporciona una proteína de fusión o conjugado, en el que la semivida *in vivo* de dicha proteína de fusión o conjugado es más larga que la semivida *in vivo* del polipéptido que tiene la actividad biológica deseada *per se*.

Los ejemplos no limitantes de una actividad biológica deseada comprenden una actividad terapéutica, una actividad de unión y una actividad enzimática.

En una realización, dicha actividad biológica deseada es una actividad de unión a una diana seleccionada.

Un ejemplo de dicha actividad de unión es una actividad de unión, que aumenta la semivida *in vivo* de una proteína

de fusión o conjugado. Esta proteína de fusión o conjugado puede comprender al menos un resto adicional. En una realización particular, dicha diana es albúmina, a cuya unión aumenta la semivida *in vivo* de dicha proteína de fusión o conjugado. En una realización, dicha actividad de unión a la albúmina es proporcionada por un dominio de unión a la albúmina (ABD) de la proteína G de estreptococos o un derivado del mismo. Por ejemplo, dicha proteína de fusión o conjugado, que comprende al menos un resto adicional, puede comprender [resto de polipéptido de unión a FcRn]-[porción de unión a albúmina]-[fracción con afinidad para la diana seleccionada]. Debe entenderse que los tres restos en este ejemplo se pueden disponer en cualquier orden desde el extremo N a C del polipéptido.

En una realización, cuando se forma (o se mantiene) un complejo entre una diana y la proteína de fusión o conjugado como se describe en el presente documento a pH ácido, tal como pH 6,0, la diana se rescata de la eliminación por degradación lisosómica. Por lo tanto, la semivida objetivo se extiende. La extensión de la semivida implica que la velocidad de eliminación de una diana es menor cuando interactúa con dicha proteína de fusión o conjugado que la velocidad de eliminación de la molécula diana en ausencia de dicha proteína de fusión o conjugado. Además, es deseable en esta realización que la unión de la diana por la proteína de fusión o el conjugado no interfiera sustancialmente con la función de la diana.

Por otro lado, cuando no se mantiene o no se forma a pH ácido un complejo entre la diana y la proteína de fusión o conjugado como se describe en este documento, la diana se dirige a los lisosomas subcelulares donde se degrada.

En una realización, se proporciona una proteína de fusión o conjugado, en el que se aumenta la velocidad de eliminación de una diana seleccionada no deseable del sujeto. La mayor eliminación de una diana no deseable implica una tasa de eliminación aumentada de la diana del cuerpo del organismo multicelular, en comparación con una velocidad de eliminación "normal" de la molécula diana *per se*, es decir, sin interacción previa con la proteína de fusión o el conjugado.

En otra realización, la unión de una diana no deseable seleccionada podría inactivar la función de la diana, bloqueando de ese modo su actividad biológica en situaciones en las que esto es deseable. Dicha actividad biológica puede ser, por ejemplo, activación o bloqueo de receptores o una actividad enzimática o tóxica o no deseable. Dicha diana no deseable puede ser una hormona endógena, enzima, citoquina, quimioquina o una diana que tenga alguna otra actividad biológica. Mediante el uso de una unión inactivante a la diana, la actividad biológica se bloquea hasta que la diana se libera para la degradación y se libera a un valor de pH bajo, y la proteína de fusión de unión a la diana se recicla a la circulación. Este reciclaje de la proteína de fusión de unión a la diana (a través de su resto de unión a FcRn) le permite "catalizar" la eliminación de más de una molécula de la diana no deseable seleccionada.

Las dianas no deseables pueden ser, por ejemplo, proteínas y compuestos exógenos, o proteínas expresadas naturalmente que muestran niveles elevados en plasma después de una afección médica y donde se puede lograr un efecto terapéutico mediante la eliminación de dicha proteína. La diana no deseada no está necesariamente distribuida uniformemente en el plasma, sino que puede estar concentrada en ciertas regiones, por ejemplo, alrededor de un tumor o en sitios de inflamación.

Ejemplos no limitantes de dianas son dianas seleccionadas del grupo que consiste en alérgenos, amiloides, anticuerpos, autoantígenos, factores de coagulación sanguínea, hormonas, células tumorales, moléculas de fármacos, citoquinas, quimioquinas, proteasas, mediadores de hipersensibilidad, factores proinflamatorios, toxinas tales como toxinas bacterianas y venenos de serpiente; contaminantes, metales y antioxidantes.

Bajo ciertas condiciones, tales como en ciertas enfermedades de cáncer, se desea eliminar moléculas endógenas, por ejemplo, VEGF, PDGF, HGF y otras hormonas estimuladoras del crecimiento. Dichas moléculas también se podrían dirigir por una función de unión en dicha proteína de fusión o conjugado.

En otras condiciones, tales como en ciertas enfermedades inmunológicas, puede ser deseable eliminar moléculas endógenas transitoriamente, tales como interleucinas seleccionadas o TNF. Dichas moléculas también se podrían dirigir por una función de unión en dicha proteína de fusión o conjugado.

En una realización, el segundo resto que tiene una actividad biológica deseada es un polipéptido terapéuticamente activo. Ejemplos no limitantes de polipéptidos terapéuticamente activos son biomoléculas, tales como moléculas seleccionadas del grupo que consiste en enzimas, por ejemplo algasidasa α y β , glucocerebrosidasa, laronidasa, arilsulfatasa, aglucosidasa- α , asparaginasa, Factor VII, Factor VIII, Factor IX y Factor Xa; hormonas y factores de crecimiento, por ejemplo hormona del crecimiento, factor de crecimiento transformante- β 2, eritropoyetina, insulina, factor de crecimiento similar a la insulina-1, miostatina, factor de crecimiento derivado de los huesos y péptido-1 similar al glucagón; quimioquinas, por ejemplo CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL27, XCL1 y CXCL1; y citoquinas, por ejemplo, interleuquina (IL)-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IL-22, IL-27, interferón (IFN)- α , IFN- β , IFN- γ , factor de necrosis tumoral, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), macrófago-CSF y granulocitos/macrófago-CSF.

Como entiende la persona experta, el polipéptido de unión a FcRn según el primer aspecto puede ser útil en una proteína de fusión o como conjugado asociado a cualquier otra fracción. Por lo tanto, los listados anteriores de polipéptidos terapéuticamente activos no deben interpretarse como limitantes de ninguna manera.

También se contemplan otras posibilidades para la creación de polipéptidos de fusión o conjugados. De este modo, un polipéptido de unión a FcRn según el primer aspecto de la invención puede acoplarse covalentemente a un segundo o a un resto o restos adicionales, que además de o en lugar de la unión a una diana exhiben otras funciones. Un ejemplo es una fusión entre uno o más polipéptidos de unión a FcRn y un polipéptido enzimáticamente activo que sirve como indicador o resto efector.

Con respecto a la descripción anterior de proteínas de fusión o conjugados que incorporan un polipéptido de unión a FcRn según la descripción, debe indicarse que la designación de primer resto, segundo resto y resto adicional se realiza por razones de claridad para distinguir entre polipéptidos o polipéptidos de unión a FcRn según la descripción, por una parte, y restos que exhiben otras funciones por otra. Estas designaciones no pretenden referirse al orden real de los diferentes dominios en la cadena polipeptídica de la proteína de fusión o conjugado. Así, por ejemplo, dicho primer resto puede aparecer sin restricciones en el extremo N-terminal, en el medio, o en el extremo C-terminal de la proteína de fusión o conjugado.

En una realización, se proporciona un polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado, que se une a FcRn de manera que la unión de IgG a FcRn se inhibe al menos parcialmente. Esta inhibición puede deberse a la unión del polipéptido de unión a FcRn, a la proteína de fusión o al conjugado a la misma, o a una región de FcRn al menos parcialmente superpuesta, como IgG. Como alternativa, el polipéptido de unión a FcRn, la proteína de fusión o el conjugado se pueden unir a una región diferente de FcRn que, a IgG, pero estéricamente dificultan la unión de IgG a FcRn. Por lo tanto, la tasa de eliminación o aclaramiento de IgG del sistema circulatorio aumentaría debido al aumento de la degradación lisosómica de IgG, ya que el reciclaje de IgG mediado por FcRn podría no estar disponible total o parcialmente debido a la ocupación de sitios de unión a FcRn por el polipéptido de unión a FcRn según la presente descripción. En otras palabras, la administración de polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado o composición según la presente descripción actuará para aumentar el catabolismo de anticuerpos IgG circulantes.

En una realización, el valor de K_D de la interacción entre el polipéptido de unión a FcRn, la proteína de fusión o conjugado y FcRn es menor que la K_D de la interacción entre IgG y FcRn. Esta relación puede ser verdadera tanto a pH 6,0 como a pH 7,4, o solo a pH 6,0.

Los aspectos anteriores también abarcan polipéptidos en los que el polipéptido de unión a FcRn según el primer aspecto, o el polipéptido de unión a FcRn como está comprendido en una proteína de fusión o conjugado según el segundo aspecto, comprende además un marcador, tal como un marcador seleccionado del grupo que consiste en colorantes fluorescentes y metales, colorantes cromóforos, compuestos quimioluminiscentes y proteínas, enzimas, radionúclidos y partículas bioluminiscentes. Dichos marcadores pueden usarse, por ejemplo, para la detección del polipéptido.

En otras realizaciones, el polipéptido de unión a FcRn marcado está presente como un resto en una proteína de fusión o conjugado que también comprende un segundo resto que tiene una actividad biológica deseada y/o que comprende una función de unión tal como se ha descrito anteriormente. El marcador en algunos casos puede estar acoplado solo al polipéptido de unión a FcRn, y en algunos casos al polipéptido de unión a FcRn y al segundo resto del conjugado o proteína de fusión. Además, también es posible que el marcador se pueda acoplar solamente a un segundo resto y no al resto de unión a FcRn. Por lo tanto, en otra realización más, se proporciona un polipéptido de unión a FcRn que comprende un segundo resto, en el que dicho marcador está acoplado solo al segundo resto.

Cuando se hace referencia a un polipéptido marcado, esto debe entenderse como una referencia a todos los aspectos de los polipéptidos como se describe en el presente documento, incluyendo proteínas de fusión y conjugados que comprenden un polipéptido de unión a FcRn y un segundo resto y opcionalmente más restos. Por lo tanto, un polipéptido marcado puede contener solo el polipéptido de unión a FcRn y, por ejemplo, un radionúclido terapéutico, que puede estar quelado o unido covalentemente al polipéptido de unión a FcRn, o contener el polipéptido de unión a FcRn, un radionúclido terapéutico y un segundo resto tal como una molécula pequeña que tiene una actividad biológica deseada, por ejemplo, que da como resultado una eficacia terapéutica.

En realizaciones en las que el polipéptido de unión a FcRn, la proteína de fusión o el conjugado están radiomarcados, dicho polipéptido radiomarcado puede comprender un radionúclido. La mayoría de los radionúclidos son de naturaleza metálica, se utilizan en forma iónica y normalmente son incapaces de formar enlaces covalentes estables con elementos presentes en proteínas y péptidos. Por esta razón, el marcaje de proteínas y péptidos con metales radiactivos se realiza con el uso de quelantes, es decir, ligandos multidentados, que forman compuestos no covalentes, llamados quelatos, con los iones metálicos. En una realización del polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado, la incorporación de un radionúclido se habilita a través de la provisión de un entorno quelante, a través del cual el radionúclido se puede coordinar, quelar o formar un complejo con el polipéptido.

Un ejemplo de un quelante es el quelante de tipo poliaminopolicarboxilato. Se pueden distinguir dos clases de dichos quelantes de poliaminopolicarboxilato: quelantes acíclicos y macrocíclicos.

En una realización, el polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado comprende un entorno quelante proporcionado por un quelante de poliaminopolicarboxilato conjugado con el polipéptido de unión a FcRn a través de

un grupo tiol de un resto de cisteína o un grupo épsilon amina de un resto de lisina.

Los quelantes macrocíclicos usados más habitualmente para radioisótopos de indio, galio, itrio, bismuto, radioactínidos y radiolantánidos son derivados diferentes de DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético). En una realización, DOTA o un derivado del mismo proporciona un entorno quelante del polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado. Más específicamente, en una realización, los polipéptidos quelantes englobados por la presente descripción se obtienen haciendo reaccionar el derivado de DOTA ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-tris-acético-10-maleimidoetilacetamida (maleimidomonoamida-DOTA) con dicho polipéptido.

Adicionalmente, el ácido 1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-triacético (NOTA) y sus derivados se pueden usar como quelantes. Por lo tanto, en una realización, se proporciona un polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado, en el que el quelante de poliaminopolicarboxilato es ácido 1,4,7-triazaciclonon-1,4,7-triacético o un derivado del mismo.

Los quelantes de poliaminopolicarboxilato acíclicos más habitualmente utilizados son derivados diferentes de DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético). Por lo tanto, los polipéptidos que tienen un entorno quelante proporcionado por ácido dietilentriaminopentaacético o sus derivados también están englobados por la presente descripción.

En una realización adicional, el polipéptido de unión a FcRn, producido recombinantemente a través de la expresión de un polinucleótido o sintéticamente, se conjuga con uno o más polímeros sintéticos, para, por ejemplo, aumentar su radio hidrodinámico. El polietilenglicol (PEG) se usa habitualmente para este fin, pero también se han usado otros polímeros en la técnica. Dicha "PEGilación" puede usarse para aumentar el tamaño del polipéptido de unión a FcRn de cualquiera de los tipos descritos en la presente memoria a un tamaño por encima del umbral para la excreción renal efectiva.

En una realización, un polímero sintético se conjuga con uno o más polipéptidos monoméricos de unión a FcRn sintetizados químicamente. También pueden conjugarse otras funcionalidades con el mismo polímero sintético. Si el polipéptido de unión a FcRn y otros componentes se sintetizan químicamente, ninguno de los componentes tendrá que elaborarse en un sistema biológico si esto no se desea.

En una realización preferida, uno o más polipéptidos de unión a FcRn fabricados sintética o biológicamente se conjugan con un polímero sintético, para alcanzar un tamaño que excede el tamaño asociado a una depuración renal eficiente y se usa para bloquear la unión de IgG a FcRn. Puede usarse una única cisteína en cada polipéptido de unión a FcRn para la conjugación específica de sitio, por ejemplo, una cisteína ubicada en el extremo C introducida para este fin. Con un polímero sintético ramificado, más de dos restos de unión a FcRn pueden conjugarse con el mismo polímero, para aumentar la avidéz y, por lo tanto, la potencia de bloqueo.

En un tercer aspecto de la presente descripción, se proporciona un polinucleótido que codifica un polipéptido de unión a FcRn o una proteína de fusión como se describe en este documento. También está englobado por esta descripción un método para producir un polipéptido o proteína de fusión como se ha descrito anteriormente que comprende expresar un polinucleótido; un vector de expresión que comprende el polinucleótido; y una célula huésped que comprende el vector de expresión.

También se incluye un método para producir un polipéptido, que comprende cultivar dicha célula huésped en condiciones que permiten la expresión de dicho polipéptido a partir de su vector de expresión, y aislar el polipéptido.

El polipéptido de unión a FcRn de la presente descripción puede producirse como alternativa mediante síntesis de péptidos no biológicos usando aminoácidos y/o derivados de aminoácidos que tienen cadenas laterales reactivas protegidas, la síntesis de péptidos no biológicos que comprende

- el acoplamiento gradual de los aminoácidos y/o los derivados de aminoácidos para formar un polipéptido según el primer aspecto que tiene cadenas laterales reactivas protegidas,

- la eliminación de los grupos protectores de las cadenas laterales reactivas del polipéptido, y

- el plegamiento del polipéptido en solución acuosa.

En un cuarto aspecto de la descripción, se proporciona una composición que comprende un polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado como se describe en este documento y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización del mismo, dicha composición comprende además al menos un agente activo adicional, tal como al menos dos agentes activos adicionales, tales como al menos tres agentes activos adicionales. Los ejemplos no limitantes de agentes activos adicionales que pueden resultar útiles en dicha combinación son agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, agentes antimicrobianos y enzimas.

En una realización de este aspecto, dicha composición está adaptada para su administración por una ruta seleccionada del grupo que consiste en administración oral, administración intranasal, administración pulmonar, administración vaginal, administración rectal, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección

intramuscular, inyección subcutánea e inyección intradérmica.

Como se usa en el presente documento, el término "administración sistémica" se refiere a una ruta de administración tal que la sustancia de interés entre en el sistema circulatorio de modo que afecte a todo el cuerpo. El experto es consciente de que la administración sistémica puede tener lugar mediante administración enteral (absorción del fármaco a través del tracto gastrointestinal) o administración parenteral (generalmente inyección, infusión o implantación).

En una realización, dicha composición está adaptada para su administración sistémica o localmente. En ciertas realizaciones, se puede usar la administración sistémica de dicho compuesto. En otra realización, dicha composición está adaptada para su administración por una ruta local. Por ejemplo, la administración local puede ser tópica en una pomada, pasta, espuma o crema. En otra realización, dicha composición está adaptada para la administración a través de una capa endotelial o epitelial. En este caso, la composición puede transcribirse a través de dicha capa.

En una realización, la velocidad de captación de una composición que comprende una proteína de fusión o conjugado como se describe en este documento es mayor que la velocidad de captación de polipéptidos correspondientes a segundos o más restos *per se*. En una realización, la velocidad de captación es al menos 2 veces mayor, tal como al menos 5 veces mayor, tal como al menos 10 veces mayor, tal como al menos 25 veces mayor que la velocidad de captación del segundo o más restos *per se*.

Debe entenderse por la descripción anterior que la proteína de fusión o conjugado del polipéptido de unión a FcRn o la composición como se describe en la presente memoria puede ser útil como agente terapéutico y/o como medio para extender la semivida *in vivo* de un homólogo de fusión, y/o como medio para aumentar la tasa de eliminación de las dianas no deseables.

Por lo tanto, en un quinto aspecto de la presente descripción, se proporciona un polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión, conjugado o composición como se describe en el presente documento para su uso como medicamento.

En un sexto aspecto relacionado de la presente descripción, se proporciona un método de tratamiento de un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente activa de un polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión, conjugado o composición como se describe en este documento.

En una realización de uno cualquiera de estos dos últimos aspectos, el medicamento o método está destinado al tratamiento en el que se explota la capacidad del polipéptido de unión a FcRn para bloquear al menos parcialmente la unión de IgG a FcRn, es decir, tratamiento en el que se desea aumentar el catabolismo de anticuerpos IgG. En una realización, una afección en la que puede estar indicado dicho tratamiento es una afección autoinmune. Como ejemplos no limitantes de las afecciones indicadas, se hace mención a la miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis límbica autoinmune, trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunes asociados a infección por estreptococos (PANDAS), neuromiotonía (síndrome de Isaac), síndrome de Morvan, esclerosis múltiple, pénfigo vulgaris, foliáceo, penfigoide buloso, epidermólisis bullosa adquirida, penfigoide gestacional, penfigoide de la membrana mucosa, liquen escleroso, síndrome antifosfolípido, policondritis eripansante, anemia autoinmune, púrpura trombocítica idiopática, enfermedad autoinmune de Grave, miocardiopatía dilatada, vasculitis, síndrome de Goodpasture, nefropatía membranosa idiopática, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

En otra realización, se proporciona un polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión, conjugado o composición como se describe en este documento para su uso en el bloqueo o la eliminación de una diana no deseable de la circulación. En una realización, dicha diana no deseable se selecciona del grupo que comprende alérgenos, amiloides, anticuerpos, autoantígenos, factores de coagulación sanguínea, hormonas, células tumorales, moléculas de fármaco, citoquinas, quimioquinas, mediadores de hipersensibilidad, factores proinflamatorios, toxinas tales como toxinas bacterianas y venenos de serpientes, contaminantes, metales y antioxidantes.

Aunque la invención se ha descrito con referencia a diversos aspectos ejemplares y realizaciones, los expertos en la técnica entenderán que pueden realizarse diversos cambios y sus elementos pueden sustituirse por equivalentes sin apartarse del alcance de la invención. Además, se pueden hacer muchas modificaciones para adaptar una situación o molécula particular a las enseñanzas de la invención sin apartarse del alcance esencial de la misma. Por lo tanto, se pretende que la invención no se limite a ninguna realización particular contemplada, sino que la invención incluirá todas las realizaciones que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una lista de las secuencias de aminoácidos de ejemplos de motivos de unión a FcRn comprendidos en polipéptidos de unión a FcRn de la invención (SEQ ID NO: 1-353), ejemplos de polipéptidos de unión a FcRn de 49 unidades según la descripción (SEQ ID NO: 354-706), ejemplos de polipéptidos de unión a FcRn de 58 unidades según la descripción (SEQ ID NO: 707-1062) así como las secuencias de aminoácidos de la variante de polipéptido de unión a albúmina PP013 (SEQ ID NO: 1063), la variante Z de unión a Taq polimerasa Z03638 (SEQ ID NO: 1064), α FcRn humano (SEQ ID NO: 1065), α FcRn murino (SEQ ID NO: 1070), β 2-microglobulina humana (SEQ ID NO: 1066), β 2-microglobulina murina (SEQ ID NO: 1067), α FcRn humano (SEQ ID NO: 1068) cuando está en FcRn-

eGFP humano y α FcRn murino (SEQ ID NO: 1069) cuando está en FcRn-eGFP murino.

Las Figuras 2A-2E muestran la unión a FcRn humano a pH 6,0 y disociaciones a pH 6,0 y 7,4 para variantes Z marcadas con His₆ y para IgG como se describe en el Ejemplo 3. Se muestra la superposición de sensogramas obtenidos de un instrumento Biacore que representa inyección a pH 6,0 seguido de la disociación a pH 6,0 (línea continua) y la inyección a pH 6,0 seguida de disociación a pH 7,4 (línea discontinua) para (A) Z07918 (SEQ ID NO: 707), (B) Z07960 (SEQ ID NO: 710), (C) Z10109 (SEQ ID NO: 709), (D) Z10193 (SEQ ID NO: 708) y (E) IgG.

La Figura 3 muestra gráficos de puntos de un análisis de citometría de flujo de la unión de la variante Z de unión a FcRn a células HeLa FcRn-eGFP humanas (panel superior) y de ratón (panel inferior), como se describe en el Ejemplo 4. Debido a la expresión heterogénea de FcRn-eGFP por células HeLa, las células se separaron según el nivel de expresión de FcRn-eGFP. Las células en la puerta H se consideran FcRn-eGFP negativas y las células en la puerta I se consideran positivas. La incubación con variantes Z marcadas con Alexa647 dio como resultado una población positiva tanto para Alexa647 como para eGFP, mientras que la incubación con tampón (control con tampón) no lo hizo. La figura muestra que las tres variantes Z07960 (SEQ ID NO: 710), Z07930 (SEQ ID NO: 712) y Z07918 (SEQ ID NO: 707) se unen a FcRn humano y FcRn de ratón. El eje y muestra la intensidad de Alexa647 y el eje x muestra la actividad de eGFP.

La Figura 4 muestra los valores medios de intensidad de fluorescencia (MFI) de Z07960 marcado con Alexa647 (SEQ ID NO: 710), Z07930 (SEQ ID NO: 712) y Z07918 (SEQ ID NO: 707), medido en el ensayo de unión celular descrito en el Ejemplo 4. El diagrama (A) muestra la MFI de células HeLa transducidas con FcRn-eGFP humano y el diagrama (B) muestra la MFI de células HeLa transducidas con FcRn-eGFP de ratón.

La Figura 5 muestra gráficas de puntos del análisis de citometría de flujo de IgG humana o de ratón Alexa647 que se une a células HeLa FcRn-eGFP humanas (panel superior) y de ratón (panel inferior), como se describe en el Ejemplo 5. Debido a la expresión heterogénea de FcRn-eGFP por las células HeLa, las células se separaron según la abundancia de FcRn-eGFP en la superficie celular. Las células en la puerta M se consideran FcRn-eGFP negativas y las células en la puerta N se consideran positivas. La unión de 100 nM de IgG-Alexa647 humano o de ratón a células HeLa transducidas con FcRn se muestra en el panel izquierdo (0 nM). La figura muestra que la unión de IgG se bloqueó con Z07918 marcado con His₆ (SEQ ID NO: 707) de una manera dependiente de la dosis (1, 10, 100 y 1000 nM). El eje y muestra la intensidad de Alexa647 y el eje x muestra la actividad de eGFP.

La Figura 6 muestra los valores medios de intensidad de fluorescencia (MFI) resultantes de la unión de FcRn de IgG Alexa647 en presencia de diferentes concentraciones de Z07918 marcado con His₆ (SEQ ID NO: 707) en (A) células HeLa transducidas con FcRn-eGFP humano y (B) células HeLa transducidas con FcRn-eGFP de ratón, como se describe en el Ejemplo 5. La figura muestra el bloqueo dependiente de la dosis de la unión de IgG-FcRn por la variante Z.

Las Figuras 7A-7C muestran la cinética de unión de tres variantes Z a FcRn humano a pH 6,0, como se describe en el Ejemplo 6, usando un instrumento Biacore. Se muestran los sensogramas para una serie de concentraciones de (A) Z11948 (SEQ ID NO: 1060), (B) Z11946 (SEQ ID NO: 1061) y (C) Z11947 (SEQ ID NO: 1062), respectivamente, en fusión con el polipéptido de unión a albúmina PP013 (SEQ ID NO: 1063) y la molécula variante Z de control Z03638 (SEQ ID NO: 1064; no específica para FcRn). Las curvas de 640 nM (línea discontinua), 160 nM (línea de puntos) y 40 nM (línea gris sólida) se sometieron a análisis cinético usando el modelo de unión de Langmuir 1:1. Los parámetros cinéticos y las afinidades se calcularon a partir de las curvas ajustadas (líneas negras continuas) y se muestran en la Tabla 5.

La Figura 8 muestra los perfiles farmacocinéticos para tres variantes Z de unión a FcRn fusionadas al polipéptido de unión a albúmina PP013 obtenido como se describe en el Ejemplo 6. Las variantes Z Z11947 (SEQ ID NO: 1062, cuadrados vacíos), Z11946 (SEQ ID NO: 1061, triángulos vacíos) y Z11948 (SEQ ID NO: 1060, diamantes vacíos) mostraron una semivida prolongada en comparación con el control negativo PP013-Z03638 (círculos vacíos).

La Figura 9 muestra el bloqueo de IgG humana a FcRn humano mediante His₆-Z07918 (SEQ ID NO: 707; círculos negros), IVIg (cuadrados grises) y SCIg (triángulos grises), respectivamente, analizados como se describe en el Ejemplo 10.

La Figura 10 muestra que el bloqueo de las interacciones IgG-FcRn con variantes Z específicas de FcRn en ratones da como resultado niveles reducidos de IgG. Como se describe adicionalmente en el Ejemplo 11, los ratones se trataron con cinco inyecciones diarias de vehículo (+), la variante Z fusionada con ABD Z07918-PP013 (cuadrado vacío) y Z11948 (SEQ ID NO: 1060; círculo lleno). La concentración de IgG endógena se midió por ELISA. La concentración de IgG en ratones individuales a las 24, 72, 120 y 168 h se relacionó con el nivel a las 0 h y los resultados, por lo tanto, se presentan como porcentaje de IgG a las 0 h.

Ejemplos

Resumen

Los siguientes ejemplos describen el desarrollo de nuevas moléculas variantes Z dirigidas al receptor de Fc neonatal

(FcRn). Las variantes Z se obtuvieron utilizando la tecnología de presentación de fagos. Los genes que codifican los polipéptidos de unión a FcRn descritos en este documento se secuenciaron, y las secuencias de aminoácidos correspondientes se enumeran en la Figura 1, y se indican mediante los identificadores SEQ ID NO: 707-1059. Además, los motivos de unión deducidos de estas variantes de unión seleccionadas se enumeran en la Figura 1 con los identificadores de secuencia SEQ ID NO: 1-353.

Ejemplo 1

Producción de α FcRn humana y β 2-microglobulina humana (B2M)

En este Ejemplo, se produjeron el dominio extracelular (ECD) de α FcRn humano (SEQ ID NO: 1065) en complejo con β 2-microglobulina humana (SEQ ID NO: 1066) (complejo indicado FcRn) y β 2-microglobulina humana en forma no complejada (indicado B2M) como proteínas solubles. Los FcRn y B2M humanas producidos en este Ejemplo se usaron para la selección de fagos, ensayos ELISA y Biacore en los Ejemplos 2 y 3.

Materiales y métodos

Construcción de plásmidos que contienen los genes de α FcRn humano y β 2-microglobulina humana que se utilizarán para la coexpresión: Los genes que codifican α FcRn humano (Genbank BC008734.2) y β 2-microglobulina humana (B2M) (Genbank BC032589.1) se obtuvieron de OpenBiosystems. Usando la extensión por superposición de PCR, un fragmento de gen que codifica los aminoácidos 24-290 de α FcRn humano (α FcRnECD) (SEQ ID NO: 1065) se amplificó a una construcción que consiste en una secuencia attB1/Kozak seguida de un gen que codifica: una secuencia líder de la cadena Ig kappa, hFcRn_{ECD}, un enlazador GS y una etiqueta flag, seguido de un sitio attB2. Se fabricó una construcción similar que contenía un fragmento de gen que codifica los aminoácidos 21-119 de B2M humana (SEQ ID NO: 1066), excepto por que una etiqueta His₆ reemplazó la etiqueta flag. Las construcciones se insertaron en el plásmido pDONOR221 (Invitrogen, n.º de cat. 12536-017) por recombinación usando el sistema Gateway (Invitrogen, n.º de catálogo 11789020, mezcla de enzima Gateway® BP Clonase® II), según las recomendaciones del fabricante. Después de la verificación de las secuencias correctas, la construcción α FcRnECD humana se insertó en 2K7_{bsd} (Suter *et al.* (2006) Stem Cells 24: 615-623) utilizando sistema de clonación Gateway multisitio junto con el plásmido pENTR-CMV que contiene el promotor (Tai *et al.*, (2012) PLoS One 7 (9): e46269), dando como resultado el vector 2K7_{bsd}-CMV-hFcRn_{ECD}. La construcción del gen B2M humana se insertó de forma similar en 2K7_{neo} (Suter *et al.*, supra), dando el vector 2K7_{neo}-CMV-hB2M.

Cultivo celular, preparación de vectores lentivirales recombinantes e inserciones génicas en la línea celular SKOV-3: Las líneas celulares HEK293T y SKOV-3 se obtuvieron de la ATCC. Las células se cultivaron a 37 °C en una incubadora humidificada en presencia del 5 % de CO₂. El medio completo para la línea celular HEK293T fue medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS), solución antimicótica (AA) al 1 % y solución de aminoácidos no esenciales MEM al 1 % (NEAA). El medio completo para la línea celular SKOV-3 fue medio McCoy 5A suplementado con el 10 % de SFB y el 1 % de AA.

Los plásmidos 2K7_{bsd}-CMV-hFcRn_{ECD} y 2K7_{neo}-CMV-hB2M se cotransfectaron por separado junto con la envoltura de VSV-G y plásmido de empaquetamiento gag/pol en células HEK293T usando transfección con cloruro de calcio (Zufferey *et al.* (1997) Nat Biotechnol 15 (9): 871-5; Jakobsson *et al.* (2006) J Neurosci Res 84: 58-67). Los sobrenadantes de cultivo HEK293 que contienen partículas lentivirales formadas con α FcRn_{ECD} humano y transgenes B2M humanas, respectivamente, se eliminaron de los restos celulares mediante centrifugación y filtración. Los dos tipos de partículas lentivirales se usaron para transducir secuencialmente células SKOV-3. Los integrantes dobles que contienen con éxito los genes α FcRn_{ECD} y B2M humanas se seleccionaron mediante la adición de blasticidina (Invitrogen) y sulfato de G418 (Invitrogen) al medio de cultivo mientras se pasaban las células durante dos semanas. La línea celular SKOV-3 transducida establemente resultante se denominó SKOV-3 hFcRn_{ECD}/hB2M.

Expresión de FcRn humano recombinante: Se expandieron células SKOV-3, que expresan conjuntamente α FcRn_{ECD} y B2M que da como resultado FcRn humano, y se sembraron $1,5 \times 10^7$ células en un HYPERFlask (Corning) en 560 ml de medio de crecimiento completo. Después de cinco días, cuando las células se habían sedimentado y multiplicado, el medio se cambió para completar el medio de crecimiento sin FBS. Después de cinco días, se terminó el cultivo y se recogió el sobrenadante, se pasó a través de un filtro de 45 μ m y se congeló a -80 °C.

Purificación de FcRn humano recombinante usando cromatografía de IgG humana: La purificación de proteína se llevó a cabo en un sistema ÄKTA Explorer (GE Healthcare). IgG humana (Pharmacia), 1 ml en NaHCO₃ 0,2 M, NaCl 0,5 M, pH 8,3 a una concentración de 10 mg/ml, se acopló a una columna de HP activada por NHS HiTrap de 1 ml (GE Healthcare) según las instrucciones del fabricante. El sobrenadante que contenía FcRn humano recombinante de células SKOV-3 se descongeló y el pH se ajustó a 5,8 con HCl. El sobrenadante se cargó posteriormente en lotes de 100 ml en la columna previamente equilibrada con Bis-Tris 20 mM, pH 5,8. La columna se lavó con 20 ml de Bis-Tris 20 mM a pH 5,8 y se eluyó en fracciones de 1 ml usando Tris 50 mM, pH 8,1. El intercambio de tampón a PBS (solución salina tamponada con fosfato, fosfato 10 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,68 mM, pH 7,4) se realizó usando diálisis.

SDS-PAGE y transferencia de Western: La pureza de las fracciones eluidas de la purificación de proteínas se

analizó mediante SDS-PAGE y tinción con GelCode Blue Stain Reagent (Pierce) y SilverXpress® Silver Staining Kit (Invitrogen). La transferencia de Western se llevó a cabo usando una membrana de nitrocelulosa Amersham Hybond™-Extra (GE Healthcare). La membrana se bloqueó con leche seca no grasa al 5 % (Semper) en TBS + T (base Trizma 50 mM, NaCl 150 mM, Tween-20 al 0,05 %, pH 8) durante 1 hora, luego se sondeó con una mezcla de anticuerpo policlonal de conejo anti-FCFC (Atlas Antibodies) a una concentración de 0,15 µg/ml y anticuerpo policlonal de conejo anti-B2M (Atlas Antibodies) a una concentración de 0,23 µg/ml en TBS + T. La membrana se incubó posteriormente con anticuerpo de cabra anti-conejo estabilizado conjugado con peroxidasa de rábano picante (Pierce) diluido a 1:10.000 en TBS + T. Después de la adición de sustrato TMB (Pierce), se obtuvo una imagen de la membrana en Amersham Hyperfilm ECL (GE Healthcare). El Hyperfilm se procesó utilizando el revelador GBX y el fijador GBX (Sigma-Aldrich).

Producción de una forma no complejada de B2M humana: Se produjo B2M humana en *E. coli*. La expresión y la purificación se realizaron esencialmente como se describe en Sandalova *et al.* (2005) Acta Chryst F61: 1090-1093 y Michaëlsson *et al.* (2001) J Immunol 166: 7327-7334. La proteína purificada, que consiste en los aminoácidos 21-119 de B2M humana, en urea se sometió a replegamiento de arginina de la siguiente manera; se añadieron rápidamente 0,5 mg de B2M a 2 ml de tampón de replegamiento (20 ml de Tris-HCl 1 M, pH 8,0, 16,87 g de L-Arginina (tamponada con HCl), 0,8 ml de EDTA 0,5 M, 61 mg de GSSG, 307 mg de GSH y agua mili-Q hasta un volumen final de 200 ml, pH 8,0, y suplementado con inhibidor de proteasa (Roche, n.º de catálogo 11 873 580 001)). El procedimiento de replegamiento se realizó a 4 °C durante 4 horas. La proteína B2M replegada se cambió por tampón a PBS usando una columna PD-10 (GE Healthcare).

Resultados

Construcción de plásmidos que contienen los genes de α FcRn humano y β 2-microglobulina humana que se utilizarán para la coexpresión: Los genes que codifican el dominio extracelular de la cadena α de FcRn humano (α FcRn_{ECD}) y B2M humana se insertaron en los plásmidos de transferencia lentiviral 2K7_{bsd} y 2K7_{neo}, respectivamente. En ambos casos, el gen insertado está bajo el control de un promotor de CMV. Los genes se extendieron para que las proteínas resultantes tuvieran una secuencia líder de la cadena Ig kappa en el extremo N-terminal para dirigir la proteína a la exportación a través del retículo endoplásmico al medio de cultivo (la secuencia señal se escindió tras la secreción). Además, α FcRn_{ECD} tenía una secuencia espaciadora C-terminal seguida de una etiqueta FLAG para su detección potencial. La B2M humana tenía una secuencia espaciadora C-terminal seguida de una etiqueta His₆ para su detección potencial. La secuencia del espaciador se añadió para mejorar la accesibilidad de la etiqueta. Los plásmidos de transferencia lentiviral también contenían dos genes diferentes de resistencia a antibióticos para permitir la selección de las células en las que se habían insertado ambas construcciones.

Expresión y purificación de FcRn humano recombinante: Los genes que codifican α FcRn_{ECD} y B2M se insertaron en el genoma de SKOV-3 por lentivirus, y la proteína FcRn resultante se secretó en el medio de cultivo. Para capturar solo FcRn que retuvo la unión a IgG dependiente del pH, se usó cromatografía de afinidad utilizando IgG inmovilizada en el que se capturó el receptor a pH 5,8 y se eluyó a pH 8,1. La proteína capturada se eluyó en tres fracciones.

SDS-PAGE y transferencia de Western: Para investigar la presencia de dos cadenas peptídicas (α FcRn_{ECD} y B2M) de la proteína FcRn producida, y para analizar la pureza del material eluido, se realizó un análisis SDS-PAGE sobre las fracciones eluidas. Para el gel teñido con GelCode Blue Stain, se detectaron dos bandas con pesos moleculares de 12 y 36 kDa, respectivamente. Esto corresponde aproximadamente a los pesos moleculares teóricos de las cadenas peptídicas no glicosiladas de 12 kDa para B2M y 31 kDa para α FcRn_{ECD}. La parte α FcRn_{ECD} de la proteína contiene un sitio de glicosilación y, por lo tanto, se esperaba que su masa molecular fuera superior a 31 kDa. El gel también se tiñó con plata para aumentar la sensibilidad y posiblemente detectar impurezas. Se detectó una banda de aproximadamente 66 kDa en la primera fracción eluida, que podría corresponder a BSA (albúmina sérica bovina) que se origina a partir de la unión celular. La cantidad total de proteína recuperada en las fracciones 2 y 3 correspondió a 1,4 mg/l de medio de cultivo. Se llevó a cabo un análisis de transferencia de Western sobre el material agrupado, que mostró esencialmente solo las dos bandas principales y, además, una banda muy débil por debajo de 12 kDa que podría corresponder a un producto de degradación.

Ejemplo 2

Selección y ELISA de unión de FcRn de unión de variantes Z

En este ejemplo, se usó FcRn humano como diana en selecciones de presentación en fago usando una biblioteca de fagos de variantes Z. Los clones seleccionados se secuenciaron con ADN, se produjeron en fracciones periplásmicas de *E. coli* y se analizaron frente a FcRn en ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas).

Materiales y métodos

Biotinilación de la proteína diana FcRn y de B2M: FcRn humano y B2M humana, producidos como se describe en el Ejemplo 1, se biotinilaron utilizando No-Weigh EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotina (Pierce, n.º de catálogo 21327) a 31 × (FcRn) y 10 × (B2M) de exceso molar, respectivamente, según las recomendaciones del fabricante. Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente (TA) durante 30 min. El posterior intercambio de tampón a PBS se realizó

usando casetes de diálisis Slide-a-lyzer (FcRn, Pierce, n.º de catálogo 66380, 10.000 MWCO y B2M, Pierce, n.º de catálogo 66333, 3.500 MWCO), según las instrucciones del fabricante.

Selección de presentación en fagos de variantes Z de unión a FcRn: Se usó una biblioteca de variantes aleatorias de proteína Z presentada en bacteriófago, construida en el fagémido pAY02592 esencialmente como se describe en Grönwall *et al.* (2007) *J Biotechnol*, 128: 162-183, para seleccionar variantes Z de unión a FcRn. En esta biblioteca, se usa un dominio de unión a la albúmina (ABD, GA3 de la proteína G de la cepa de *Streptococcus* G148) como homólogo de fusión de las variantes Z. La biblioteca se denomina Zlib006Naive.II y tiene un tamaño de $1,5 \times 10^{10}$ miembros de la biblioteca (variantes Z). Se inocularon células de *E. coli* RRIΔM15 (Rüther *et al.*, (1982) *Nucleic Acids Res* 10: 5765-5772) de una solución madre en glicerol que contenía la biblioteca de fagémidos Zlib006Naive.II en 20 l de un medio libre de prolina definido [hidrogenofosfato dipotásico 7 g/l, citrato trisódico dihidrato 1 g/l, uracilo 0,02 g/l, YNB (base de nitrógeno de levadura Difco™ sin aminoácidos, Becton Dickinson) 6,7 g/l, glucosa monohidratada 5,5 g/l, L-alanina 0,3 g/l, monohidrato de L-arginina 0,24 g/l, monohidrato de L-asparagina 0,11 g/l, L-cisteína 0,1 g/l, ácido L-glutámico 0,3 g/l, L-glutamina 0,1 g/l, glicina 0,2 g/l, L-histidina 0,05 g/l, L-isoleucina 0,1 g/l, L-leucina 0,1 g/l, monohidrato de L-lisina 0,25 g/l, L-metionina 0,1 g/l, L-fenilalanina 0,2 g/l, L-serina 0,3 g/l, L-treonina 0,2 g/l, L-triptófano 0,1 g/l, L-tirosina 0,05 g/l, L-valina 0,1 g/l], suplementado con 100 µg/ml de ampicilina. Los cultivos se cultivaron a 37 °C en un fermentador (Belach Bioteknik, BR20). Cuando las células alcanzaron una densidad óptica a 600 nm (DO₆₀₀) de 0,75, se infectaron aproximadamente 2,6 l del cultivo usando un exceso 10 × molar del fago auxiliar M13K07 (New England Biolabs, n.º de catálogo N0315S). Las células se incubaron durante 30 minutos, después de lo cual el fermentador se llenó hasta 20 l con TSB-YE (caldo de soja Tryptic-extracto de levadura; 30 g/l de TSB, 5 g/l de extracto de levadura) suplementado con isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido (IPTG) 100 µM para la inducción de la expresión y con 25 µg/ml de kanamicina y 12,5 µg/ml de carbenicilina y cultivado a 30 °C durante 22 h. Las células en el cultivo se sedimentaron por centrifugación a 15.900 g. Las partículas del fago se precipitaron del sobrenadante dos veces en PEG/NaCl (polietilenglicol/cloruro de sodio), se filtraron y se disolvieron en PBS y glicerol como se describe en Grönwall *et al.*, supra. Las soluciones madre de fagos se almacenaron a -80 °C antes de su uso.

Las selecciones contra FcRn humano biotinilado se realizaron en cuatro ciclos divididos en dos pistas diferentes. La preparación de soluciones madre de fagos y el procedimiento de selección se realizaron esencialmente como se describe para la selección frente a otra diana biotinilada en el documento WO2009/077175. La amplificación del fago entre los ciclos de selección se realizó infectando *E. coli* RRIΔM15 con fago, y a continuación realizando el cultivo en solución de la siguiente manera. Se permitió que el fago eluido y el exceso de 10 veces del fago auxiliar M13K07 en comparación con las bacterias infectaran simultáneamente bacterias en fase logarítmica a 37 °C durante 30 minutos sin rotación, seguido de 30 minutos con rotación lenta. Antes de la infección, las bacterias se cultivaron hasta la fase logarítmica en el medio definido libre de prolina descrito anteriormente. Las bacterias infectadas se sedimentaron mediante centrifugación a 4300 g durante 10 minutos y se resuspendieron en 200 ml de medio TSB + YE suplementado con IPTG 0,1 mM, 25 µg/ml de kanamicina y 100 µg/ml de ampicilina y se cultivaron a 30 °C durante la noche para la producción de fagos.

El tampón de selección consistió en fosfato de sodio 100 mM y cloruro de sodio 150 mM ajustado a pH 5,5 con cloruro de hidrógeno y se complementó con gelatina al 0,1 % y Tween-20 al 0,1 %. En la selección, se añadió albúmina de suero humano (HSA, AlbuCult, Novozymes) al tampón de selección hasta una concentración final de 1,5 µM. Con el fin de reducir la cantidad de ligantes de fondo, se realizó la preselección mediante incubación de solución madre de fagos con Dynabeads® M-280 de estreptavidina (perlas SA, Dynal, n.º de catálogo 112.06) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se realizó una segunda preselección durante 30 min a TA frente a B2M humana inmovilizada en inmunotubos (Nunc, n.º de cat. 444474). Se inmovilizaron 5 µg/ml de B2M humana en tampón de carbonato (Sigma, n.º de catálogo 068K8214) en el tubo a 7 °C durante > 1 h. Después de lavar dos veces con agua del grifo, los tubos se bloquearon con PBS + caseína al 0,5 % (Sigma, n.º de catálogo C8654) durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de su uso. Todos los tubos y perlas utilizados en la selección se pre-bloquearon con PBS + 0,1 % de gelatina. La selección se realizó en solución a TA, seguida de la captura de complejos diana-fago en perlas de SA donde se usaron 1 mg de perlas por 2,9 µg de FcRn biotinilado. En el ciclo 1 de las selecciones, se usó FcRn biotinilado 100 nM y se realizaron dos lavados de dos minutos cada uno usando tampón de selección. Se aplicó una mayor rigurosidad, utilizando una concentración diana menor y un mayor número de lavados, en los ciclos posteriores: se aplicaron 50 nM/5 lavados, 25 nM/8 lavados y 10 nM/12 lavados en el ciclo 2, 3 y 4, respectivamente. Después de los lavados, se eluyó el fago unido de las dos pistas de selección usando dos procedimientos diferentes; 1) 500 µl de glicina-HCl 0,1 M, pH 2,2, seguido de neutralización inmediata con 50 µl de Tris-HCl 1 M, pH 8,0 y 450 µl de PBS, o; 2) 500 µl de fosfato de sodio 100 mM y cloruro de sodio 150 mM, pH 8,0 y neutralización con 500 µl de PBS.

Secuenciación: Los fragmentos de PCR se amplificaron a partir de colonias individuales usando un programa de PCR convencional y los cebadores AFFI-21 (5'-tgctccggctcgatgtgtgtg (SEQ ID NO: 1071)) y AFFI-22 (5'-cggaaccagagccaccaccgg (SEQ ID NO: 1072)). La secuenciación de los fragmentos amplificados se realizó usando el oligonucleótido biotinilado AFFI-72 (5'-biotina-cggaaccagagccaccaccgg (SEQ ID NO: 1073)) y un kit de secuenciación BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems), utilizado según el protocolo del fabricante. Las reacciones de secuenciación se purificaron uniéndose a perlas recubiertas con estreptavidina magnética (Detach Streptavidin Beads, Nordiag, n.º de catálogo 2012-01) usando una Magnatrix 8000 (Magnetic Biosolution), y se analizaron en ABI PRISM® 3130xl Genetic Analyzer (PE Applied Biosystems).

Producción de variantes Z para ELISA: Se produjeron variantes Z secuenciadas inoculando colonias individuales de las selecciones en 10 ml de medio TSB-YE suplementado con 100 µg/ml de ampicilina e IPTG 0,1 mM e incubando durante 24 horas a 37 °C. Las células se sedimentaron por centrifugación, se resuspendieron en 2 ml de PBST (PBS suplementado con Tween-20 al 0,05 %), se congelaron a -80 °C y se descongelaron en un baño de agua para liberar la fracción periplásmica de las células. El procedimiento de congelación-descongelación se repitió siete veces y a continuación las células se sedimentaron por centrifugación. El sobrenadante del extracto periplásmico contenía las variantes Z como fusiones a ABD, expresadas como AQHDEALE-[Z#####]-VDYV-[ABD]-YVPG (Grönwall *et al.*, supra). Z##### se refiere a variantes individuales de 58 restos de aminoácidos Z.

Análisis de K_D por ELISA de variantes Z: La unión de variantes Z a FcRn se analizó en ensayos ELISA. Se recubrieron placas de ELISA de 96 pocillos de media área con 2 µg/ml de un anticuerpo de cabra anti-ABD (producido internamente) diluido en tampón de revestimiento (carbonato de sodio 50 mM, pH 9,6) a 4 °C durante la noche. La solución de anticuerpo se separó y los pocillos se bloquearon con 100 µl de PBSC (PBS suplementado con caseína al 0,5 %) durante 1,5 h a TA. La solución de bloqueo se descartó y se añadieron 50 µl de solución periplásmica, diluida 1:4, a los pocillos y se incubaron durante 1,5 h a TA con agitación lenta. Las soluciones se vertieron y los pocillos se lavaron cuatro veces con tampón PCT al 0,05 %, a pH 6,0 (tampón citrato de fosfato Mcllvaines, pH 6,0, suplementado con Tween-20 al 0,05 %) o tampón PCT al 0,05 %, a pH 7,4 (tampón de fosfato citrato de Mcllvaines, pH 7,4, suplementado con el 0,05 % de Tween-20). La proteína diana, FcRn humana biotinilada, se añadió a los pocillos en una serie de concentración diluida 1:3 de 2 µg/ml (45 nM) a 0,3 ng/ml (6,9 pM) diluida en tampón PCC, pH 6,0 o pH 7,4. (Tampón fosfato citrato de Mcllvaines, pH 6,0 o pH 7,4, suplementado con caseína al 0,5 %), respectivamente. Las placas se incubaron durante 1,5 h a TA seguido de lavados como se ha descrito anteriormente. Se diluyó HRP conjugada con estreptavidina (Thermo Scientific, n.º cat. N100) 1:30.000 en tampón PCC, pH 6,0 o pH 7,4, respectivamente, y se añadió a los pocillos seguido de 45 min de incubación. Después del lavado como se ha descrito anteriormente, se añadieron 50 µl de sustrato ImmunoPure TMB (Thermo Scientific, n.º de cat. 34021) a los pocillos y las placas se trataron según las recomendaciones del fabricante. La absorbancia se midió a 450 nm utilizando un lector de placas de múltiples pocillos, Victor³ (Perkin Elmer). Se utilizó una variante Z que unía una proteína irrelevante como control negativo y se creó un blanco omitiendo el paso periplásmico. Se usó una variante Z que se unió a FcRn en un experimento previo (Z07918, SEQ ID NO: 707) como control positivo. Los valores medidos se analizaron utilizando GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, LaJolla, CA, EE. UU.) y regresión no lineal con el fin de determinar las afinidades (K_D) de las interacciones.

Análisis de especificidad ELISA de variantes Z: En otro experimento ELISA, se probaron las especificidades de las variantes Z analizándolas frente a 2 µg/ml de proteínas biotiniladas humanas B2M, PSMA (producidas internamente) e IgG (policlonal, Pharmacia, Suecia) y frente a tampón PCC a pH 6,0 o pH 7,4, respectivamente. El ensayo se realizó a pH 6,0 y a pH 7,4, respectivamente, como se ha descrito anteriormente. Las proteínas biotiniladas o el tampón se añadieron a los pocillos en lugar de FcRn en la etapa de la proteína diana.

Resultados

Selección de presentación en fagos de variantes Z de unión a FcRn: Se obtuvieron clones individuales después de cuatro ciclos de selecciones de presentación en fago frente a FcRn humano biotinilado.

Secuenciación: La secuenciación se realizó en clones recogidos al azar de la ronda de selección cuatro. Cada variante Z recibió un número de identificación único ##### y las variantes individuales se conocen como Z#####. Las secuencias de aminoácidos de las variantes Z de 58 restos de aminoácidos de largo se enumeran en la Figura 1 como SEQ ID NO: 707-722 y SEQ ID NO: 1059.

Los motivos de unión de FcRn deducidos de estas variantes Z se enumeran en la Figura 1 como SEQ ID NO: 1-16 y SEQ ID NO: 353. Las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos de 49 aminoácidos de longitud que se predijo que constituirían el paquete completo de tres hélices dentro de cada una de estas variantes Z se enumeran en la Figura 1 como SEQ ID NO: 354-369 y SEQ ID NO: 706.

Ensayos ELISA con variantes Z: Se produjeron dieciséis clones como proteínas de fusión ABD en *E. coli*. Las fracciones periplásmicas se usaron en un ELISA frente a una dilución en serie de FcRn humano. Los clones fueron: Z07909 (SEQ ID NO: 719), Z07918 (SEQ ID NO: 707), Z07930 (SEQ ID NO: 712), Z07960 (SEQ ID NO: 710), Z10109 (SEQ ID NO: 709), Z10111 (SEQ ID NO: 714), Z10127 (SEQ ID NO: 718), Z10129 (SEQ ID NO: 715), Z10140 (SEQ ID NO: 711), Z10141 (SEQ ID NO: 716), Z10145 (SEQ ID NO: 721), Z10152 (SEQ ID NO: 720), Z10156 (SEQ ID NO: 717), Z10161 (SEQ ID NO: 722), Z10183 (SEQ ID NO: 713) y Z10193 (SEQ ID NO: 708). Los valores de K_D se determinaron para todas las variantes a pH 6,0 y para tres variantes a pH 7,4 (Tabla 1). Para trece variantes, no se obtuvieron datos para un análisis de K_D a pH 7,4. Ninguna de las dieciséis variantes mostraba unión no específica cuando se analizaba contra B2M humana, IgG o PSMA.

Tabla 1. Análisis de ELISA K_D de variantes Z-ABD en fracciones periplásmicas de *E. coli*.

Variante Z	SEQ ID NO:	K _D pH 6,0 (M)	K _D pH 7,4 (M)
Z07909	719	24,5 × 10 ⁻⁹	n.d.
Z07918	707	2,0 × 10 ⁻⁹	10,9 × 10 ⁻⁹
Z07930	712	10,4 × 10 ⁻⁹	n.d.
Z07960	710	6,0 × 10 ⁻⁹	n.d.
Z10109	709	3,9 × 10 ⁻⁹	23,9 × 10 ⁻⁹
Z10111	714	11,4 × 10 ⁻⁹	n.d.
Z10127	718	21,3 × 10 ⁻⁹	n.d.
Z10129	715	17,6 × 10 ⁻⁹	n.d.
Z10140	711	8,8 × 10 ⁻⁹	n.d.
Z10141	716	21,2 × 10 ⁻⁹	n.d.
Z10145	721	42,0 × 10 ⁻⁹	n.d.
Z10152	720	24,6 × 10 ⁻⁹	n.d.
Z10156	717	21,3 × 10 ⁻⁹	n.d.
Z10161	722	163,0 × 10 ⁻⁹	n.d.
Z10183	713	10,9 × 10 ⁻⁹	n.d.
Z10193	708	2,3 × 10 ⁻⁹	25,9 × 10 ⁻⁹

n.d.= no determinable

Ejemplo 3

Producción y caracterización de variantes Z de unión a FcRn

5 En este ejemplo, se produjeron diecisiete variantes Z en *E. coli*, se purificaron y se analizaron frente a FcRn humano en Biacore. Un subconjunto de dichas variantes también se analizó frente a FcRn de ratón. Se realizó espectroscopía de dicroísmo circular (CD) para un subconjunto de variantes Z para la investigación de su estructura secundaria.

Materiales y métodos

10 Subclonación de variantes Z: El ADN de diecisiete variantes de unión a FcRn Z (SEQ ID NO: 707-722 y SEQ ID NO: 1059) se amplificó a partir del vector de biblioteca pAY02592. Se aplicó una estrategia de subclonación para la construcción de moléculas monoméricas de variantes Z con la etiqueta His₆ N-terminal usando técnicas de biología molecular estándar (esencialmente como se describe en detalle en el documento WO2009/077175 para variantes Z que se unen a otra diana). Los fragmentos del gen Z se subclonaron en el vector de expresión pAY01448 dando como resultado la secuencia codificada MGSSHHHHHLQ-[Z#####]-VD.

15 Además, la variante de unión a FcRn Z07918 (SEQ ID NO: 707), pero comenzando con los aminoácidos AE en lugar de VD y denominada Z11948 (SEQ ID NO: 1060), se clonó como construcciones homodiméricas con dos enlazadores diferentes entre las variantes Z y seguido por una etiqueta His₆ C-terminal. Esto se realizó usando métodos de biología molecular convencionales que incluyen la amplificación de ADN, la restricción con enzimas de restricción adecuadas y la ligación del ADN. Los dos enlazadores se obtuvieron de Thermo Fisher Scientific. Los
20 fragmentos del gen Z se subclonaron en el vector de expresión (origen pET-26, Novagen) dando como resultado la secuencia codificada [Z#####]-GT-(G₄S)-PR-[Z#####]-LEHHHHHH y [Z#####]-GT-(G₄S)₃-[Z#####]-LEHHHHHH, respectivamente.

25 Cultivo y purificación: Células *E. coli* BL21 (DE3) (Novagen) se transformaron con plásmidos que contienen el fragmento del gen de cada variante Z de unión a FcRn respectiva y se cultivaron a 37 °C en 800 o 1000 ml de medio TSB-YE suplementado con 50 µg/ml de kanamicina. A una DO₆₀₀ = 2, se añadió IPTG para inducir la expresión a una concentración final de 0,17 o 0,2 mM y el cultivo se incubó a 37 °C durante otras 5 h. Las células se cosecharon por centrifugación.

Aproximadamente 2-5 g de cada sedimento celular se resuspendieron en 10-25 ml de tampón de unión (fosfato sódico 20 mM, NaCl 0,5 M, imidazol 20 mM, pH 7,4) suplementado con Benzonase® (Merck, n.º de cat. 1.01654.0001) a una concentración de 15 U/ml y lisozima (Sigma, n.º de catálogo L-7651) a una concentración de 0,5 mg/ml. Después de la rotura celular mediante tres ciclos de congelación-descongelación o sonicación, los restos celulares se eliminaron por centrifugación y cada sobrenadante se aplicó en una columna Suvi GraviTrap IMAC de 1 ml (GE Healthcare, n.º de catálogo 11-0033-99). Los contaminantes se eliminaron mediante lavado con tampón de lavado (fosfato sódico 20 mM, NaCl 0,5 M, imidazol 20 o 60 mM, pH 7,4) y las variantes Z de unión a FcRn se eluyeron posteriormente con tampón de elución 1 (fosfato de sodio 20 mM, cloruro de sodio 0,5 M, imidazol 250 mM, pH 7,4) o tampón de elución 2 (ácido acético 0,1 M, cloruro de sodio 0,5 M, pH 4,5). Las variantes Z purificadas se intercambiaron en tampón a PBS usando columnas PD-10 (GE Healthcare), según el protocolo del fabricante. Las concentraciones de proteína se determinaron midiendo la absorbancia a 280 nm, usando un espectrofotómetro NanoDrop® ND-1000, y usando el coeficiente de extinción de la proteína respectiva. La pureza de las variantes Z de unión a FcRn se analizó mediante SDS-PAGE teñida con azul de Coomassie. La identidad de cada variante Z de unión a FcRn purificada se confirmó usando análisis LC/MS.

Análisis de CD: Las variantes Z marcadas con His₆ purificadas se diluyeron a 0,5 mg/ml en PBS. Para cada variante Z diluida, se obtuvo un espectro de CD a 250-195 nm o 250-190 nm a 20 °C. Además, se realizó una medición de temperatura variable (VTM) para determinar la temperatura de fusión (T_m). En la VTM, la absorbancia se midió a 221 nm mientras que la temperatura se elevó de 20 a 90 °C, con una pendiente de temperatura de 5 °C/min. Se obtuvo un nuevo espectro de CD a 20 °C después del procedimiento de calentamiento para estudiar la capacidad de repliegamiento de las variantes Z. Las mediciones de CD se realizaron en un espectropolarímetro Jasco J-810 (Jasco Scandinavia AB) usando una celda con una longitud de camino óptico de 1 mm.

Análisis de unión y cinético de Biacore: La interacción de las variantes Z marcadas con His₆ que se unen a FcRn con FcRn humano se analizó en un instrumento Biacore 2000 (GE Healthcare). El FcRn humano se inmovilizó en una célula de flujo sobre la capa de dextrano carboxilada de una superficie del chip CM5 (GE Healthcare). La inmovilización se realizó usando química de acoplamiento de amina según el protocolo del fabricante y utilizando HBS-EP (GE Healthcare) como tampón de carrera. Una superficie de la célula de flujo en el chip se activó y se desactivó para usarla como blanco durante las inyecciones de analito. En los dos experimentos de unión presentados a continuación, se usó tampón de fosfato citrato de Mcllvaines a pH 6,0 suplementado con Tween-20 al 0,005 % (PCT al 0,005 %) como tampón de carrera. En todos los experimentos, se usó una velocidad de flujo de 50 µl/min.

En un experimento, la disociación a pH 6,0 se comparó con la disociación a pH 7,4. Las variantes Z marcadas con His₆ y una IgG1 monoclonal humana se diluyeron en tampón de carrera hasta una concentración final de 250 nM o 2,5 nM, respectivamente, y se inyectaron sobre el chip FcRn durante 1 minuto usando el procedimiento de coinyección. La segunda inyección del procedimiento de coinyección, que representa la fase de disociación de las interacciones, contenía tampón de carrera (pH 6,0) o PCT al 0,005 %, pH 7,4. Las variantes Z se dejaron disociar durante 1 minuto, excepto Z07918 y Z10193, que se dejaron disociar durante 4 minutos, antes de un equilibrio de la superficie durante 5 minutos en tampón de carrera. La IgG se dejó disociar durante 4 minutos antes del equilibrio. Las inyecciones de tampón se realizaron de manera similar; coinyección de tampón pH 6,0 seguido de pH 6,0 o coinyección de tampón pH 6,0 seguido de pH 7,4. Los resultados se analizaron en el software BiaEvaluation 4.1 (GE Healthcare). Las curvas de la superficie en blanco se restaron de las curvas de la superficie del ligando. Además, las curvas de las inyecciones de tampón se sustrajeron de las curvas de las variantes Z y de las curvas de IgG para ajustar los efectos del tampón.

En otro experimento, se determinaron las constantes cinéticas aproximadas (k_{on} y k_{off}) y las afinidades (K_D) para un subconjunto de variantes Z marcadas con His₆. Se inyectaron tres concentraciones de las variantes Z durante 1 minuto seguido de disociación en tampón de carrera durante 1 minuto. Las superficies se equilibraron con tampón de carrera durante 7,5 minutos antes del inicio del siguiente ciclo. Las concentraciones inyectadas fueron 675 nM, 225 nM y 75 nM (Z10140, Z10156 y Z10183) o 225 nM, 75 nM y 25 nM (Z07918 y Z10193). Las constantes cinéticas se calcularon a partir de los sensogramas utilizando el modelo de Langmuir 1:1 del software BiaEvaluation 4.1 (GE Healthcare).

En un experimento separado, la afinidad de las interacciones de las variantes Z con hFcRn (SEQ ID NO: 1065) y mFcRn (SEQ ID NO: 1070), respectivamente, se midió tanto a pH 6,0 como a pH 7,4 en un instrumento Biacore 3000 (GE Healthcare). hFcRn y mFcRn se produjeron esencialmente como se describe en el Ejemplo 1 pero usando células 3T3 de ratón en lugar de células SKOV-3 humanas para la producción de mFcRn, y se inmovilizaron en células de flujo separadas en un chip CM5 en tampón de acetato a pH 4,65. El nivel de inmovilización fue de aproximadamente 1000 UR para ambos receptores. Se creó una célula de flujo de referencia mediante activación y desactivación. Se utilizó el 0,005 % de PCT a pH 6,0 o 7,4 como tampón de carrera y para la dilución de los analitos. Todos los análisis se realizaron a 25 °C. Las constantes de afinidad para las variantes Z marcadas con His₆ Z07918 (SEQ ID NO: 707), Z07960 (SEQ ID NO: 710) y Z10193 (SEQ ID NO: 708) se determinaron inyectando una serie de diluciones de 1024 nM a 0,5 nM (pH 6,0) o de 10240 nM a 5 nM (pH 7,4). Las afinidades se obtuvieron utilizando el software GraphPad Prism 5, usando un modelo de saturación de unión de un sitio.

Ensayo de bloqueo de AlphaLISA: El potencial de las variantes Z para inhibir la unión de IgG a FcRn se analizó en

un ensayo AlphaLISA con un lector multiplaca EnSpire 2300 (Perkin Elmer). Se inmovilizó IgG humana (Roactemra) en perlas aceptoras AlphaLISA (Perkin Elmer, n.º de catálogo 6772002) según las recomendaciones del fabricante. Se realizaron diluciones en serie escalonadas 1:3 de variantes Z marcadas con His hasta concentraciones finales de 250 nM a 38 pM en una placa de 384 pocillos (Perkin Elmer, n.º de cat. G6005350) y se incubaron durante 45 min con FcRn humano biotinilado 10 nM (Biorbyt, n.º de catálogo orb84388; biotinilado esencialmente como se describe en el Ejemplo 2) en tampón AlphaLISA (Perkin Elmer, n.º de catálogo AL000F) ajustado a pH 6,0 usando HCl. Se añadieron perlas de receptor revestidas con IgG hasta una concentración final de 10 µM y se incubaron durante 45 minutos. Finalmente, se añadieron perlas donadoras recubiertas con estreptavidina (Perkin Elmer, n.º de catálogo 6772002) a una concentración final de 40 µg/ml y se incubaron durante 30 minutos. Todas las incubaciones se realizaron a temperatura ambiente en oscuridad. La placa se analizó en el instrumento EnSpire y los valores de CI50 se calcularon usando GraphPad Prism 5.

Resultados

Cultivo y purificación: Las diecisiete variantes Z de unión a FcRn (SEQ ID NO: 707-722 y SEQ ID NO: 1059), construidas con la etiqueta His₆ N-terminal, se produjeron en *E. coli*. La cantidad de proteína purificada IMAC de aproximadamente 2-5 g de sedimentos bacterianos, determinada espectrofotométricamente midiendo la absorbancia a 280 nm, varió de aproximadamente 10 mg a 20 mg para las diferentes variantes Z de unión a FcRn. El análisis SDS-PAGE de cada preparación de proteína final mostró que estos contenían predominantemente la variante Z de unión a FcRn. La identidad correcta y el peso molecular de cada variante Z de unión a FcRn se confirmaron mediante análisis HPLC-MS.

Análisis de CD: Los espectros de CD determinados para seis variantes Z mostraron que cada una tenía una estructura α -helicoidal a 20 °C. Este resultado también se verificó en las mediciones de temperatura variables, en las que se determinaron las temperaturas de fusión (T_m) (Tabla 2). Se observó un plegamiento reversible para las seis variantes Z al superponer espectros medidos antes y después de calentar a 90 °C.

Tabla 2. Temperaturas de fusión para una selección de variantes Z.

Variante Z	SEQ ID NO:	T _m (°C)
Z07909	719	56
Z07918	707	49
Z07930	712	56
Z07960	710	58
Z10109	709	61
Z10193	708	59

Análisis de unión y cinético de Biacore: La unión de diecisiete variantes Z al FcRn humano y la disociación a diferentes pH se probaron en un instrumento Biacore inyectando secuencialmente cada una de las variantes Z a pH 6,0 y tampón a pH 6,0 o pH 7,4 sobre una superficie de chip que contiene FcRn. El nivel de inmovilización del ligando de la superficie fue de 1668 UR de FcRn humano. Las diecisiete variantes Z mostraron unión a FcRn a pH 6,0, y para todas las variantes, se observaron velocidades de liberación más rápidas a pH 7,4 en comparación con pH 6,0. El resultado para IgG fue similar, mostrando una tasa de eliminación más rápida a pH 7,4. Las variantes Z07918 y Z10193 mostraron las curvas de disociación más lentas. Los sensogramas para un subconjunto de variantes e IgG se muestran en la Figura 2 A-E.

Tabla 3. Constantes cinéticas de Biacore y afinidades para la unión de hFcRn a pH 6,0.

Variante Z	SEQ ID NO:	k _{on} (M ⁻¹ s ⁻¹)	k _{off} (s ⁻¹)	K _D (M)
Z07918	707	1,4 × 10 ⁶	0,022	1,6 × 10 ⁻⁸
Z10140	711	1,4 × 10 ⁶	0,12	8,6 × 10 ⁻⁸
Z10156	717	7,6 × 10 ⁵	0,28	3,7 × 10 ⁻⁷
Z10183	713	1,0 × 10 ⁶	0,13	1,3 × 10 ⁻⁷
Z10193	708	1,5 × 10 ⁶	0,033	2,2 × 10 ⁻⁸

Se determinaron las constantes cinéticas de cinco variantes Z que interactúan con FcRn a pH 6,0 (véase la Tabla 3). El nivel de inmovilización de la superficie fue de 2015 UR de FcRn humano. Para cada variante Z, las constantes cinéticas se calcularon usando un conjunto de curvas de tres concentraciones inyectadas.

5 Las constantes de afinidad (K_D) también se determinaron para las variantes Z marcadas con His₆ Z07918 (SEQ ID NO: 707), Z07960 (SEQ ID NO: 710) y Z10193 (SEQ ID NO: 708) que interactúan con FcRn humano y de ratón a pH 6,0 y pH 7,4 (Tabla 4). Para las tres variantes, los valores de K_D fueron inferiores a pH 6,0 en comparación con pH 7,4.

Tabla 4. Afinidad de Biacore por hFcRn y mFcRn a pH 6,0 y pH 7,4.

Variante Z	SEQ ID NO:	K_D (M) hFcRn		K_D (M) mFcRn	
		pH 6,0	pH 7,4	pH 6,0	pH 7,4
Z07918	707	$1,2 \times 10^{-8}$	$>5 \times 10^{-7}$	$9,0 \times 10^{-8}$	$>5 \times 10^{-7}$
Z07960	710	$5,0 \times 10^{-8}$	$>1 \times 10^{-6}$	$3,5 \times 10^{-7}$	$>5 \times 10^{-6}$
Z10193	708	$1,4 \times 10^{-8}$	$>5 \times 10^{-7}$	$9,5 \times 10^{-8}$	$>5 \times 10^{-7}$

10 Tabla 5: Valores calculados de CI50 del ensayo de bloqueo AlphaLISA

Variante Z	SEQ ID NO de la variante Z	CI50 (M)
Z07909	719	$4,6 \times 10^{-8}$
Z07918	707	$2,1 \times 10^{-9}$
Z07930	712	$4,2 \times 10^{-8}$
Z07960	710	$4,2 \times 10^{-8}$
Z10109	709	$5,7 \times 10^{-8}$
Z10111	714	$4,6 \times 10^{-8}$
Z10140	711	$5,6 \times 10^{-8}$
Z10183	713	$3,9 \times 10^{-8}$
Z10193	708	$1,2 \times 10^{-8}$
Z13993	1059	$1,3 \times 10^{-7}$
Z11948-G ₄ S-Z11948	1060	$3,8 \times 10^{-10}$
Z11948-(G ₄ S) ₃ -Z11948	1060	$4,1 \times 10^{-10}$

15 Ensayo de bloqueo de AlphaLISA: La capacidad de diecisiete variantes Z monoméricas marcadas con His₆ (SEQ ID NO: 707-722 y SEQ ID NO: 059) y dos variantes diméricas, Z11948-G₄S-Z11948 y Z11948-(G₄S)₃-Z11948 para inhibir la unión de IgG a FcRn se probó en un ensayo de bloqueo AlphaLISA. Las diluciones en serie de las variantes Z se incubaron con FcRn humano biotinilado y se midió la capacidad de bloqueo de cada variante respectiva después de la adición de perlas aceptoras revestidas con IgG y posteriormente perlas donadoras recubiertas con estreptavidina. La inhibición podría medirse como una disminución en los recuentos de AlphaLISA para las variantes Z positivas. Los valores de CI50 calculados para las diez variantes monoméricas y las dos variantes diméricas que se demostró que bloquean la unión de IgG a FcRn en este ensayo se muestran en la Tabla 5.

20 Ejemplo 4

Unión de variantes Z de unión a FcRn a células HeLa transfectadas con FcRn/eGFP humanas o de ratón

En este ejemplo, se investigó la capacidad de unión de las variantes Z de unión a FcRn. Se describe la producción de células HeLa que expresan el transgén del gen FcRn-eGFP humano y murino y el uso de estas células para el análisis de citometría de flujo con variantes Z marcadas con Alexa647.

Materiales y métodos

Clonación de vectores virales FcRn-eGFP y B2M: Los genes que codifican FcRn murino (mFcRn, Genbank BC003786.1, OpenBiosystems) y B2M murino (mB2M, Genbank BC085164.1, OpenBiosystems) se amplificaron de forma similar a los genes para FcRn humano y B2M humana como se describe en el Ejemplo 1. Los genes FcRn y B2M humanos y murinos se amplificaron de la siguiente manera: para hFcRn, se amplificó la secuencia que codifica los aminoácidos 1-365 (SEQ ID NO: 1068); para hB2M, se amplificó la secuencia que codifica los aminoácidos 21-119 (SEQ ID NO: 1066); para mFcRn, se amplificó la secuencia que codifica los aminoácidos 1-369 (SEQ ID NO: 1069); y para mB2M, se amplificó la secuencia que codifica los aminoácidos 21-119 (SEQ ID NO: 1067). El vector pHR-cPPT-CMV-EGFP (Jakobsson *et al.* (2003) *J Neurosci Res* 73: 876-85) y los amplicones de PCR FcRn (humano y murino) se cortaron usando las enzimas de restricción BamHI (humano) o BclI (murino) y MluI (New England Biolabs, n.º de catálogo R0136M, R0160L y R0198L, respectivamente), y se ligaron usando ADN ligasa de T4 (New England Biolabs, n.º de catálogo M0202M). La mezcla de ligación se transformó químicamente en *E. coli* RR1ΔM15 y se extendió sobre placas de ampicilina. Las colonias se recogieron y seleccionaron con pares de cebadores adecuados. La construcción que codifica el péptido señal original, FcRn humano y murino y eGFP en la cola citoplásmica se verificaron por secuenciación y se denominaron pHR-cPPT-CMV-hFcRn-eGFP y pHR-cPPT-CMV-mFcRn-eGFP, respectivamente.

Los amplicones B2M de PCR humanos y murinos se insertaron en el plásmido pDONOR221 (Invitrogen, n.º de cat. 12536-017) por recombinación usando el sistema Gateway (Invitrogen, n.º de catálogo 11789020, mezcla de enzima Gateway® BP Clonase® II) según las recomendaciones del fabricante. Después de la verificación de las secuencias correctas, se insertó B2M humana o murina en p2k7_{gtc} (Suter *et al.*, supra) usando un sistema de clonación Gateway multisitio (Invitrogen, catálogo n.º 11791020, mezcla de enzima Gateway® LR Clonase® II) junto con el promotor que contiene el plásmido pENTR-CMV (Tai y col., supra), dando como resultado los vectores 2k7_{neo}-CMV-hB2M y 2k7_{neo}-CMV-mB2M, respectivamente.

Transducción lentiviral de células HeLa: Los pares de vectores 2k7_{neo}-CMV-hB2M y pHR-cPPT-CMV-hFcRn-eGFP o 2k7_{neo}-CMV-mB2M y pHR-cPPT-CMV-mFcRn-eGFP se cotransfectaron junto con la envoltura VSV-G y el plásmido de empaquetamiento gag/pol en células HEK293T usando transfección con cloruro de calcio (Zufferey *et al.*, supra, Jakobsson *et al.* (2006), supra). Los sobrenadantes de cultivo HEK293T que contienen partículas lentivirales formadas con transgenes FcRn y B2M, respectivamente, se usaron para transducir secuencialmente células de adenocarcinoma HeLa Cervix (Cell Line Service) con un bajo número de pases. Las dos líneas celulares HeLa transducidas de forma estable se indican a continuación hFcRn-eGFP (transducidas con genes para FcRn-eGFP y hB2M humanas) y mFcRn-eGFP (transducidas con genes para FcRn-eGFP y mB2M de ratón).

Marcaje de Alexa647 de las variantes Z de unión a FcRn: Las tres variantes Z marcadas con His₆ Z07918, Z07930 y Z07960 se marcaron con éster del ácido succinimidil carboxílico Alexa Fluor® 647 (Invitrogen, n.º de catálogo A20106). Antes del marcaje, el tampón se intercambió a tampón de carbonato 0,2 M, pH 8,3, usando unidades de filtro centrífugo Vivaspin500 (MWCO 10 kDa, Vivaproducts n.º de catálogo 512-2838) centrifugado a 10.000 g. El marcaje se realizó en el Vivaspin500 y se añadió 1 µl de colorante de succinimidil éster Alexa647 (40 µg/µl en DMSO correspondiente a 1,3 × de exceso molar) a 200 µg/25 µl de variante Z. Las mezclas se incubaron a temperatura ambiente en oscuridad durante 40 minutos en un mezclador giratorio. Las mezclas de reacción se pusieron posteriormente en hielo durante 3,5 horas y el colorante libre se eliminó mediante lavado con 15 × 100 µl de PBS en Vivaspin500.

Tinción de inmunofluorescencia de células HeLa transfectadas con FcRn-eGFP humanas y de ratón con variantes Z de unión a FcRn: Células HeLa hFcRn-eGFP y mFcRn-eGFP se recogieron por tripsinación y se lavaron dos veces en PBS a pH 6,0 antes del recuento. Se pipetearon 100.000 células por pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en V (Nunc, n.º de catálogo 277143) y las células de la placa se sedimentaron posteriormente a 1700 rpm durante 4 minutos a 4 °C. Los sobrenadantes se eliminaron y las células se fijaron con 50 µl de formaldehído al 2 % (Sigma Aldrich, n.º de catálogo F8775) en PBS a pH 6,0 durante 10 min a temperatura ambiente. Después, las células se lavaron con 2 × 100 µl de PBS a pH 6,0, se saturaron con caseína (PBSC) y se resuspendieron en PBSC más saponina al 0,1 % (AppliChem, n.º de catálogo A4518.0100) que contenía 620 nM de variantes Z marcadas con His₆ marcadas con Alexa647; Z07960, Z07930 y Z07918. Las células HeLa transducidas, incubadas con tampón solo, se usaron como control. Las células se incubaron durante 1 h a 8 °C en un agitador en oscuridad, se lavaron con 2 × 100 µl de PBSC y se resuspendieron en 180 µl de PBS a pH 6,0 más BSA al 1 % (fracción V, Merck, n.º de catálogo 1,12018. 0100). Se analizaron 10.000 células/pocillo en un citómetro de flujo Gallios (Beckman Coulter) y los datos se analizaron usando el software Kaluza (Beckman Coulter).

Resultados

El análisis de citometría de flujo se utilizó para determinar si las variantes Z de unión a FcRn podían unirse a FcRn humano y/o de ratón en células HeLa transducidas con FcRn/eGFP humanas o de ratón. El experimento se realizó a pH 6,0 con Alexa647 marcado con Z07960, Z07930 y Z07918 (SEQ ID NO: 710, 712 y 707, respectivamente). El análisis de puntos (eje y: Alexa647, eje x: eGFP) mostró que la población de células transducidas podría dividirse en población positiva y negativa de FcRn-eGFP (Figura 3, puerta H e I, respectivamente) que indica expresión heterogénea de proteína de fusión FcRn-FGF por células HeLa (Figura 3). En consecuencia, los valores medios de

intensidad de fluorescencia (MFI) para Alexa647 en la puerta I se restaron por los valores de MFI de fondo de Alexa647 en la puerta H. Los valores de MFI calculados se presentan en la Figura 4. Los resultados muestran que Z07960, Z07930 y Z07918 pueden unirse a células HeLa que muestran FcRn-eGFP humanos (Figura 4 A) o murinos (Figura 4 B).

5 Ejemplo 5

Bloqueo de la unión de IgG a FcRn con la variante Z de unión a FcRn Z07918

En este ejemplo, se investigó la competencia potencial de las variantes Z de unión a FcRn con IgG para la unión a FcRn en un ensayo basado en células. Dicha unión dará como resultado el bloqueo de la interacción IgG-FcRn.

Materiales y métodos

10 Bloqueo de la tinción de inmunofluorescencia de IgG-FcRn: Se prepararon células HeLa transducidas con FcRn-eGFP humana o murina como se describe en el Ejemplo 4. Las células fijas se resuspendieron en 50 μ l de una mezcla de IgG humana o de ratón conjugada con Alexa647 100 nM (Jackson laboratories, n.º de catálogo 009-600-003 y 015-600-003, respectivamente) y 1000, 100, 10, 1 o 0 (control de tampón) nM de Z07918 marcada con His₆ diluida en PBS-caseína, pH 6,0, más el 0,1 % de saponina (AppliChem). Las células se incubaron durante 1 h a
15 37 °C en un agitador en oscuridad, se lavaron con 2 \times 100 μ l de PBS-caseína a pH 6,0 y se resuspendieron en 180 μ l de PBS, pH 6,0, más BSA al 1 %. Se obtuvieron los datos de 10.000 células/pocillo (excepto unas pocas menos células para mIgG-Alexa647 de ratón 100 nM) usando un citómetro de flujo Gallios (Beckman Coulter) y los datos se analizaron usando el software Kaluza (Beckman Coulter).

Resultados

20 El experimento se realizó para determinar si la variante Z de unión a FcRn Z07918 (SEQ ID NO: 707) bloquea la interacción IgG-FcRn. Se incubaron células HeLa transducidas con FcRn-eGFP humana o murina con IgG conjugada con Alexa647 humana o de ratón. La unión se bloqueó con Z07918 sin marcar a diferentes concentraciones. Debido a la expresión heterogénea de FcRn por las células HeLa transducidas (descritas en el Ejemplo 4), los valores de MFI para Alexa647 en la puerta N de cada muestra se sustrajeron en los valores
25 correspondientes de MFI en la puerta M (Figura 5). El porcentaje de unión de IgG Alexa647 se calculó dividiendo los diferentes valores de MFI con el MFI para el blanco de control. Los resultados mostraron que Z07918 bloqueaba eficazmente la unión de hIgG a hFcRn (Figura 6A) de una manera dependiente de la dosis. Además, Z07918 también bloqueó la unión de mIgG a mFcRn (Figura 6B) aunque de manera menos eficiente en comparación con la unión de hIgG.

30 Ejemplo 6

Estudio farmacocinético de tres variantes Z de unión a FcRn

En este ejemplo, se investigó la capacidad de las variantes Z de unión a FcRn para prolongar la semivida en suero de una variante Z inespecífica mediante un estudio farmacocinético realizado en ratones.

Materiales y métodos

35 Subclonación de variantes Z: Se sometió un subconjunto de variantes Z (Z07918, Z07960 y Z10193) a una segunda subclonación. El ADN de las variantes subclonadas marcadas con His₆ en el Ejemplo 3 se usó como molde. Primero, se realizó la amplificación por PCR usando pares de cebadores adecuados para crear genes que codifican variantes Z comenzando con los aminoácidos AE en lugar de VD. Las variantes Z mutadas se enumeran en la Figura 1 y se denominaron Z11948 (SEQ ID NO: 1060), Z11946 (SEQ ID NO: 1061) y Z11947 (SEQ ID NO: 1062), que
40 corresponden a Z07918, Z07960 y Z10193 mutadas, respectivamente. Los genes que codifican las nuevas variantes Z se escindieron por restricción y se ligaron en un vector que alberga los genes que codifican la variante de unión a albúmina PP013 (SEQ ID NO: 1063) y Z03638 (SEQ ID NO: 1064) con secuencias espaciadoras que producen una codificación de fusión génica [Z#####]-GAP(G₄S)₄TS-[PP013]-GT(G₄S)₄PR-[Z03638] (también denominado "Z#####-PP013-Z03638" o "Variante Z en fusión con PP013-Z03638"). La molécula de control negativo [Z03638]-
45 GAP(G₄S)₄TS-[PP013] se subclonó de forma similar ligando Z03638 a un vector que contiene un enlazador (G₄S)₄ y la secuencia para PP013. Las etapas posteriores para la transformación del vector en *E. coli* se realizaron como en el Ejemplo 3.

Cultivo y purificación: Las variantes Z en fusión con PP013-Z03638 se produjeron en *E. coli* como se describe en el Ejemplo 3. Aproximadamente 3 g de cada sedimento celular se resuspendieron en 30 ml de tampón TST (Tris-HCl 25 mM, 1 mM) EDTA, NaCl 200 mM, Tween20 al 0,05 %, pH 8,0) suplementado con Benzonase® (Merck). Después de la rotura de las células mediante sonicación y clarificación por centrifugación, cada sobrenadante se aplicó sobre una columna de flujo de gravedad con 5 ml de agarosa inmovilizada con un ligando anti-ABD (producido internamente). Después de lavar con tampón TST y tampón NH₄Ac 5 mM, pH 5,5, las variantes Z se eluyeron con HAc 0,1 M. Se añadió acetonitrilo (ACN) a una concentración final del 10 % a las fracciones eluidas de la etapa de
55 purificación por cromatografía de afinidad de agarosa anti-ABD y las muestras se cargaron en una columna

Resource 15RPC de 3 ml (GE Healthcare), previamente equilibrada con disolvente A de RPC (0,1 % de ácido trifluoroacético (TFA), 10 % de ACN, 90 % de agua). Después del lavado en columna con disolvente A de RPC, la proteína unida se eluyó con un gradiente lineal del 0-50 % de disolvente B de RPC (0,1 % de TFA, 80 % de ACN, 20 % de agua) durante 60 ml. Las fracciones que contenían la variante Z pura se identificaron mediante análisis SDS-PAGE y se agruparon. Después de la purificación RPC, el tampón de los grupos reunidos se cambió por PBS usando una columna de desalación HiPrep 26/10 (GE Healthcare). Finalmente, las variantes Z se purificaron en columnas rojas EndoTrap de 1 ml (Hyglos, n.º de catálogo 321063) para garantizar un bajo contenido de endotoxina.

Las concentraciones de proteína, purezas y la identidad de cada variante Z purificada se analizaron como se describe en el Ejemplo 3.

Análisis Biacore: Las variantes Z expresadas y purificadas fusionadas a PP013-Z03638 se analizaron frente a FcRn humano a pH 6,0 esencialmente como se describe para el análisis cinético en el Ejemplo 3. Las variantes Z y el control negativo Z03638-PP013 se inyectaron a 40 nM, 160 nM y 640 nM durante 1 minuto seguido de disociación durante 2,5 minutos y equilibrio durante 1 minuto. Las constantes cinéticas y las afinidades se determinaron para las variantes Z usando el software BiaEvaluation.

Estudio farmacocinético: Z11947, Z11946 y Z11948 fusionados a PP013-Z03638 se administraron por vía intravenosa (i.v.) a ratones NMRI machos (Charles River, Alemania) a una dosis de 92 nmol/kg de peso corporal. Se obtuvieron sueros de grupos de tres ratones a las 0,08, 6, 18, 78, 120, 168 y 240 horas. La concentración de la variante Z respectiva se determinó mediante ELISA.

ELISA: Se recubrieron placas ELISA de 96 pocillos de media área durante la noche con 50 µl/pocillo de un anticuerpo de cabra específico para Z (producido internamente) diluido a 4 µg/ml en tampón de recubrimiento (carbonato de sodio 50 mM, pH 9,6). La solución de anticuerpo se separó por vertido y los pocillos se bloquearon con 100 µl de PBSC durante 1,5 h a TA. Los sueros se diluyeron en PBSC más suero de ratón al 1 % (matriz) de 1:100 a 1:51.200 en una dilución en serie doble en una placa de diluciones. Se incluyeron en cada placa una valoración patrón para la variante Z respectiva y cuatro controles de calidad (control muy bajo, bajo, medio y alto) diluidos en matriz. Se transfirieron 50 µl de las diluciones por pocillo y las placas de ELISA se incubaron durante 1,5 h a TA. Las placas se lavaron cuatro veces con PBST. Se detectaron variantes Z unidas con 50 µl/pocillo de Ig anti-PP013 de conejo (producida internamente) diluida a 4 µg/ml en PBSC. Las placas se incubaron posteriormente durante 1,5 h a TA seguido de lavados como se ha descrito anteriormente. Se añadió HRP de burro anti-conejo conjugada con HRP obtenida de los laboratorios Jackson (n.º de catálogo 711-035-152), diluida a 1:20.000 en PBSC, y las placas se incubaron durante 1 hora. Después del lavado como se ha descrito anteriormente, se añadieron 50 µl de sustrato ImmunoPure TMB a los pocillos y las placas se revelaron según las recomendaciones del fabricante. Después de 15 minutos de revelado, la absorbancia se midió a 450 nm usando un lector de placas de múltiples pocillos (Victor³). Los valores de absorbancia se analizaron usando GraphPad Prism 5 para determinar las concentraciones (ajuste de curva cúbica) y el área bajo la curva (AUC). Las concentraciones se representaron como sus logaritmos naturales frente al tiempo. Las curvas resultantes siguieron un modelo de dos compartimentos y la semivida terminal se calculó como $\ln 2$ dividido por la pendiente en función de los tres últimos puntos temporales.

Resultados

Cultivo y purificación: Las tres variantes Z de unión a FcRn Z11947, Z11946 y Z11948 (SEQ ID NO: 1062, 1061 y 1060), construidas como Z#####-PP013-Z03638, y el control negativo Z03638-PP013, se produjeron en *E. coli*. La cantidad de proteína purificada de aproximadamente 3 g de gránulos bacterianos, determinada espectrofotométricamente midiendo la absorbancia a 280 nm, varió de aproximadamente 10 a 25 mg para las diferentes variantes Z de unión a FcRn. El análisis de SDS-PAGE de cada preparación de proteína final mostró que contenían predominantemente la variante Z de unión a FcRn respectiva. El peso molecular correcto de cada variante Z de unión a FcRn se confirmó mediante análisis LC/MS.

Tabla 6. Constantes cinéticas y afinidades para FcRn a pH 6,0 de variantes Z producidas como fusiones a PP013-Z03638.

Variante Z	SEQ ID NO:	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{off} (s^{-1})	K_D (M)
Z11948	1060	$7,73 \times 10^5$	0,047	$6,2 \times 10^{-8}$
Z11946	1061	$3,35 \times 10^5$	0,275	$8,2 \times 10^{-7}$
Z11947	1062	$6,54 \times 10^5$	0,064	$9,8 \times 10^{-8}$

Análisis Biacore: La unión a FcRn se analizó para las tres variantes Z fusionadas con PP013-Z03638. El nivel de inmovilización de la superficie fue de 548 UR de FcRn humano. Las constantes cinéticas aproximadas resultantes y las afinidades para la diana de unión a pH 6,0 se muestran en la Tabla 6. Las curvas ajustadas se muestran en la Figura 7A-C. El control negativo Z03638-PP013 fue negativo contra FcRn.

Estudio farmacocinético: Los perfiles farmacocinéticos de las construcciones Z mencionadas anteriormente fusionadas con PP013-Z03638 se compararon con el control negativo Z03638-PP013 en un estudio farmacocinético de ratón. En trabajos anteriores, por ejemplo, como se describe en la solicitud PCT WO2009/016043, se demuestra que las proteínas de fusión ABD tienen una semivida larga en el suero, causada por la unión de ABD a la albúmina sérica. Según los resultados previos, la semivida terminal de la molécula variante Z fusionada con ABD (Z03638-PP013) fue de aproximadamente 43 horas, que es comparable a la semivida de la albúmina de ratón (35 horas). Las semividas terminales de las construcciones que contienen la molécula variante Z de unión a FcRn además de ABD eran dos o tres veces más largas (Figura 8). Las semividas terminales calculadas fueron de 99 horas (Z11947), 69 horas (Z11946) y 58 horas (Z11948), lo que sugiere que la unión a FcRn de las variantes Z contribuyó a la semivida prolongada.

Ejemplo 7

Diseño y construcción de una biblioteca de maduración de variantes Z de unión a FcRn

En este ejemplo, se construyó una biblioteca madura. La biblioteca se usó para selecciones de variantes Z de unión a FcRn. Normalmente, se espera que las selecciones de bibliotecas maduras den como resultado, ligantes con afinidad incrementada (Orlova *et al.*, (2006) Cancer Res 66 (8): 4339-48). En este estudio, se generaron enlazadores de cadena sencilla aleatorios usando síntesis de grupo dividido que permite la incorporación de codones definidos en posiciones deseadas en la síntesis.

Materiales y métodos

Diseño de la biblioteca: La biblioteca se basó en las dieciséis secuencias de las variantes Z de unión a FcRn humano en la Tabla 1 y se ha descrito adicionalmente en los Ejemplos 2-6. En la nueva biblioteca, 13 posiciones variables en el esqueleto de la molécula Z se polarizaron hacia ciertos restos de aminoácidos, según una estrategia basada principalmente en los motivos de unión de las variantes Z definidas en la SEQ ID NO: 707-722. Se generó un enlazador de ADN usando síntesis de grupo dividido que contenía la hélice 1 y 2 parcialmente aleatoria de 147 pb de la secuencia de aminoácidos: 5'-AA ATA AAT CTC GAG GTA GAT GCC AAA TAC GCC AAA GAA NNN NNN NNN GCG NNN NNN GAG ATC NNN NNN TTA CCT AAC TTA ACC NNN NNN CAA NNN NNN GCC TTC ATC NNN AAA TTA NNN GAT GAC CCA AGC CAG AGC TCA TTA TTT A-3' (SEQ ID NO: 1074; los codones aleatorios se ilustran como NNN) flanqueados por sitios de restricción XhoI y SacI, se ordenó a partir de DNA 2,0 (Menlo Park, CA, EE. UU.). Las distribuciones teóricas de los restos de aminoácidos en la nueva biblioteca, que incluyen ocho posiciones de aminoácidos variables (9, 10, 11, 13, 14, 24, 32 y 35) y cinco posiciones de aminoácidos constantes (17, 18, 25, 27 y 28) en el andamiaje de la molécula Z se dan en la Tabla 8. El tamaño de la biblioteca teórica resultante es de $5,3 \times 10^8$ variantes.

Tabla 7: Diseño de la biblioteca para la maduración.

Posición de aminoácido en la variante Z	Aleatorización (abreviaturas de aminoácidos)	N.º de aminoácidos	Proporción
9	A,D,E,F,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	16	1/16
10	A,D,E,F,H,I,K,L,M,N,Q,R,S,T,V,W,Y	17	1/17
11	A,D,E,F,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	16	1/16
13	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	17	1/17
14	A,F,H (25 %),I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	14	3/52, 13/52 (H)
17	R	1	1
18	W	1	1
24	F,Y	2	1/2
25	D	1	1
27	R	1	1
28	V	1	1
32	A,D,E,F,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	16	1/16
35	A,D,E,F,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	16	1/16

5 Construcción de la biblioteca: La biblioteca se amplificó utilizando la polimerasa AmpliTaq Gold (Applied Biosystems, n.º de catálogo 4311816) durante 12 ciclos de PCR y los productos agrupados se purificaron con el kit de purificación QIAquick PCR (QIAGEN, n.º de cat. 28106) según las recomendaciones del proveedor. El grupo reunido purificado de fragmentos de la genoteca aleatorizados se digirió con las enzimas de restricción XhoI y SacI-HF (New England Biolabs, n.º de catálogo R0146L y n.º de catálogo R3156M) y se concentró usando un kit de purificación de PCR. Posteriormente, el producto se sometió a electroforesis preparativa en gel de agarosa al 2,5 % (Nuisieve GTC agarosa, Cambrex, Invitrogen) y se purificó usando el kit de extracción de gel QIAGEN (QIAGEN, n.º de cat. 28706) según las recomendaciones del proveedor.

10 El vector fagómico pAY02592 (esencialmente como pAffi1 descrito en Grönwall *et al.*, supra) se restringió con las mismas enzimas, se purificó usando extracción con fenol/cloroformo y precipitación con etanol. Los fragmentos restringidos y el vector restringido se ligaron en una relación molar de 5:1 con ADN ligasa de T4 (Fermentas, n.º de catálogo EL0011) durante 2 horas a temperatura ambiente, seguido de una incubación durante la noche a 4 °C. El ADN ligado se recuperó mediante extracción con fenol/cloroformo y precipitación con etanol, seguido de disolución en Tris-HCl 10 mM, pH 8,5. Por lo tanto, la biblioteca resultante en el vector pAY02592 codificó variantes Z, cada una fusionada a un dominio de unión a la albúmina (ABD) derivado de la proteína G estreptocócica.

15 Las reacciones de ligación (aproximadamente 160 ng de ADN/transformación) se electroporaron en células *E. coli* ER2738 electrocompetentes (50 µl, Lucigen, Middleton, WI, EE. UU.). Inmediatamente después de la electroporación, se añadió aproximadamente 1 ml de medio de recuperación (suministrado con las células ER2738). Las células transformadas se incubaron a 37 °C durante 60 min. Se tomaron muestras para la titulación y para la determinación del número de transformantes. Las células se agruparon posteriormente y se cultivaron durante la noche a 37 °C en 1 l de medio TSB-YE, suplementado con glucosa al 2 %, tetraciclina 10 µg/ml y ampicilina 100 µg/ml. Las células se sedimentaron durante 7 minutos a 4000 g y se resuspendieron en una solución de PBS/glicerol (aproximadamente un 40 % de glicerol). Las células se dividieron en partes alícuotas y se almacenaron a -80 °C. Los clones de la biblioteca de variantes Z se secuenciaron para verificar el contenido y evaluar el resultado de la biblioteca construida en relación con el diseño de la biblioteca. La secuenciación se realizó como se describe en el Ejemplo 1 y se verificó la distribución de aminoácidos.

20 Preparación de la solución madre de fagos: Se preparó una solución madre de fagos que contenía la biblioteca de fagémidos en un fermentador de 20 l (Belach Bioteknik). Se inocularon células de una solución madre de glicerol que contenía la biblioteca de fagémidos en 10 l de TSB-YE (caldo de soja Tryptic-extracto de levadura, 30 g/l de TSB, 5 g/l de extracto de levadura) suplementado con 1 g/l de glucosa, 100 mg/l ampicilina y 10 mg/l de tetraciclina. Cuando las células alcanzaron una densidad óptica a 600 nm (DO₆₀₀) de 0,6, se infectaron aproximadamente 1,5 l del cultivo usando un exceso molar de 5 veces el fago auxiliar M13K07. Las células se incubaron durante 30 minutos, después de lo cual el fermentador se llenó hasta 10 l con medio de fermentación complejo [2,5 g/l (NH₄)₂SO₄; 5,0 g/l de extracto de levadura; 30 g/l de triptona, 2 g/l de K₂HPO₄; 3 g/l de KH₂PO₄, 1,25 g/l; Na₃C₆H₅O₇ · 2 H₂O; agente antiespumante Breox FMT30 0,1 ml/l]. Se añadieron los siguientes componentes: 10 ml de carbenicilina 25 mg/ml; 5 ml de kanamicina 50 mg/ml; 1 ml de isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido 1 M (IPTG); 17,5 ml de 300 g/l de MgSO₄ y 5 ml de una solución de oligoelementos [35 g/l de FeCl₃ · 6 H₂O; 10,56 g/l de ZnSO₄ · 7 H₂O; 2,64 g/l de CuSO₄ · 5 H₂O; 13,2 g/l de MnSO₄ · H₂O; 13,84 g/l de CaCl₂ · 2 H₂O, disuelto en HCl 1,2 M]. Se inició un cultivo discontinuo alimentado con glucosa limitada donde se introdujo una solución de glucosa de 600 g/l al reactor (3,5 g/h al inicio, 37,5 g/h después de 20 h y hasta el final del cultivo). El pH se controló a pH 7 mediante la adición automática de NH₄OH al 25 %, se suplementó con aire (5 l/min) y el agitador se ajustó a 500 rpm. Después de 24 h de cultivo discontinuo, la DO₆₀₀ fue de 33,2. Las células en el cultivo se sedimentaron por centrifugación a 15.900 g. Las partículas del fago se precipitaron del sobrenadante dos veces en PEG/NaCl, se filtraron y se disolvieron en PBS y glicerol como en el Ejemplo 2. Las soluciones de fago se almacenaron a -80 °C hasta su uso en la selección.

45 *Resultados*

Construcción de la biblioteca: La nueva biblioteca se diseñó en base a un conjunto de 16 variantes Z de unión a FcRn con propiedades de unión verificadas (Ejemplo 2-6). El tamaño teórico de la biblioteca diseñada fue de $5,3 \times 10^8$ variantes Z. El tamaño real de la biblioteca, determinado por titulación después de la transformación a células de *E. coli* ER2738, fue de $4,5 \times 10^9$ transformantes.

50 La calidad de la biblioteca se probó por secuenciación de 96 transformantes y por comparación de sus secuencias reales con el diseño teórico. Se demostró que el contenido de la biblioteca real en comparación con la biblioteca diseñada era satisfactorio. De este modo, se construyó con éxito una biblioteca madura de ligantes potenciales para FcRn.

Ejemplo 8

55 Selección y cribado de variantes Z de una biblioteca madura

Materiales y métodos

Selección de presentación en fagos de las variantes Z de unión a FcRn maduras: Las proteínas diana FcRn humanas (Biorbyt, n.º de catálogo orb84388) y FcRn murino (Biorbyt, n.º de catálogo orb99076) se biotinilaron

5 esencialmente como se describe en el Ejemplo 2 usando biotina a un exceso 10 × molar. Las selecciones de presentación en fagos, usando la nueva biblioteca de moléculas variantes Z descrita en el Ejemplo 7, se realizaron en cuatro ciclos contra FcRn humano o FcRn murino esencialmente como en el Ejemplo 2 pero con las siguientes excepciones. Los tampones de selección fueron tampón PCTG al 0,1 %, pH 5,5 (tampón de fosfato citrato McIlvaines, pH 5,5, suplementado con el 0,1 % de Tween-20 y del 0,1 % de gelatina) o tampón PCTG al 0,1 %, pH 7,4, (tampón de fosfato citrato McIlvaines, pH 7,4, suplementado con el 0,1 % de Tween-20 y el 0,1 % de gelatina), respectivamente. Antes de la selección, se añadió HSA a los tampones de selección hasta una concentración final de 1,5 µM. Todos los tubos y perlas usados en la selección se prebloquearon con cualquiera de los dos tampones de selección diferentes. Se realizó una etapa de preselección, mediante incubación de solución madre de fago con perlas SA durante 45 min, en el ciclo 1. Para la captura de complejos diana-fago, se usaron 1 mg de perlas por 1,1 µg de FcRn humano biotinilado o 1,6 µg de FcRn murino biotinilado. Los lavados se realizaron con tampón PCT al 0,1 %, pH 5,5 o pH 7,4, excepto para las pistas 2-1-2-1 y 2-1-2-2, donde se usó PCT al 0,1 % suplementado con IgG 25 nM (Herceptin®) o IgG 10 nM, respectivamente, como se describe en la Tabla 7.

10 Las cinco pistas (1-5) en el ciclo 1 se dividieron en el segundo a cuarto ciclo, lo que resulta en siete pistas (1-1 a 5-1) en el ciclo 2, once pistas (1-1-1 a 5-1-1) en el ciclo 3 y catorce pistas (1-1-1-1 a 5-1-1-1) en el ciclo 4. Las partículas del fago unido se eluyeron como se describe en el Ejemplo 2.

15 En la Tabla 8 se muestra una visión general de la estrategia de selección, que describe una mayor rigurosidad en ciclos posteriores, utilizando una concentración diana reducida y un número mayor de lavados.

Tabla 8. Descripción general de los datos de selección de maduración.

Ciclo	Pista de selección	Solución madre de fagos de la biblioteca o pista de selección	Especies diana	Conc. diana (nM)	pH de selección	pH de lavado	Número de lavados
1	1	Zlib006FcRn.I	humana	100	7,4	7,4	2
1	2	Zlib006FcRn.I	humana	100	7,4	5,5	2
1	3	Zlib006FcRn.I	humana	25	5,5	5,5	4
1	4	Zlib006FcRn.I	murina	100	7,4	7,4	2
1	5	Zlib006FcRn.I	murina	100	5,5	5,5	2
2	1-1	1	humana	50	7,4	7,4	4
2	2-1	2	humana	50	7,4	5,5	4
2	2-2	2	humana	25	5,5	7,4	6
2	3-1	3	humana	5	5,5	7,4	4
2	3-2	3	humana	5	5,5	5,5	8
2	4-1	4	murina	50	7,4	5,5	2
2	5-1	5	murina	100	5,5	5,5	2
3	1-1-1	1-1	humana	10	7,4	7,4	8
3	1-1-2	1-1	humana	5	5,5	7,4	8
3	2-1-1	2-1	humana	10	7,4	5,5	8
3	2-1-2	2-1	humana	5	7,4	5,5	12
3	2-2-1	2-2	humana	10	7,4	5,5	12
3	2-2-2	2-2	humana	5	7,4	5,5	15
3	3-1-1	3-1	humana	1	5,5	7,4	8
3	3-2-1	3-2	humana	0,5	5,5	5,5	12
3	3-2-2	3-2	humana	0,25	5,5	5,5	16

ES 2 660 912 T3

3	4-1-1	4-1	murina	10	7,4	5,5	6
3	5-1-1	5-1	murina	5	5,5	5,5	8
4	1-1-1-1	1-1-1	humana	1	7,4	7,4	12
4	1-1-1-2	1-1-1	humana	0,25	7,4	7,4	15
4	1-1-2-1	1-1-2	humana	0,5	7,4	5,5	15
4	1-1-2-2	1-1-2	humana	0,1	5,5	7,4	15
4	2-1-1-1	2-1-1	humana	1	7,4	5,5	15
4	2-1-1-2	2-1-1	humana	0,5	7,4	5,5	15
4	2-1-2-1	2-1-2	humana	0,25	7,4	5,5	20 (+IgG)
4	2-1-2-2	2-1-2	humana	0,1	7,4	5,5	20 (+IgG)
4	2-2-1-1	2-2-1 y 2-2-2	humana	0,5	5,5	7,4	15
4	2-2-2-1	2-2-1 y 2-2-2	humana	0,5	7,4	5,5	20
4	3-1-1-1	3-1-1	humana	1	5,5	7,4	12
4	3-2-1-1	3-2-1 y 3-2-2	humana	0,5	5,5	5,5	16
4	4-1-1-1	4-1-1	murina	1	7,4	5,5	12
4	5-1-1-1	5-1-1	murina	0,5	5,5	5,5	15

5 Amplificación de partículas de fago: La amplificación de partículas de fago entre el ciclo de selección 1 y 2 se realizó esencialmente como se describe en el Ejemplo 2, con las siguientes excepciones. *E. coli* ER2738 se usó para la amplificación de fagos y se usó el fago auxiliar M13K07 en un exceso de 5 veces. La amplificación de partículas de fago entre los ciclos de selección 2 y 4 se realizó llevando a cabo la infección de bacterias en solución de la siguiente manera. Después de la infección de *E. coli* ER2738 en fase logarítmica con partículas de fago, se añadió TSB suplementado con glucosa al 2 %, 10 µg/ml de tetraciclina y 100 µg/ml de ampicilina, seguido de incubación con rotación durante 30 minutos a 37 °C. A continuación, las bacterias se infectaron con el fago auxiliar M13K07 en un exceso de 5 veces. Las bacterias infectadas se sedimentaron por centrifugación, se resuspendieron en medio TSB-YE suplementado con 100 µM de IPTG, 25 µg/ml de kanamicina y 100 µg/ml de ampicilina y se dejaron crecer durante la noche a 30 °C. Los cultivos crecidos durante la noche se sedimentaron en una centrifuga, y las partículas de fago en el sobrenadante se precipitaron dos veces con tampón de PEG/NaCl. Finalmente, las partículas del fago se volvieron a suspender en el tampón de selección antes de entrar en el siguiente ciclo de selección.

10 En el ciclo de selección final, las bacterias en fase logarítmica se infectaron con eluato y se diluyeron antes de esparcirlas en placas TBAB (30 g/l de agar sangre de triptosa, Oxoid n.º de cat. CMO233B) suplementado con 0,2 g/l de ampicilina para formar colonias individuales para su uso en la selección de ELISA.

15 Secuenciación de ligantes potenciales: Se seleccionaron clones individuales de las diferentes pistas de selección para la secuenciación. Todos los clones corridos en la selección de ELISA se secuenciaron. La amplificación de los fragmentos del gen y el análisis de la secuencia de los fragmentos del gen se realizaron esencialmente como se describe en el Ejemplo 2.

20 Selección de ELISA de variantes Z: Colonias individuales que contienen variantes Z (expresadas como proteínas de fusión ABD de variante Z como se describe en el Ejemplo 2) se seleccionaron aleatoriamente de los clones seleccionados de la biblioteca madura con FcRn y se cultivaron en cultivos de 1 ml esencialmente como se describe en el Ejemplo 2. La preparación de los sobrenadantes periplásmicos se realizó como en el Ejemplo 2 con ocho ciclos de congelación-descongelación y las fracciones periplásmicas se usaron sin diluir en la selección de ELISA. Las selecciones de ELISA se realizaron tanto a pH 6,0 como a pH 7,4 esencialmente como se describe en el Ejemplo 2 usando FcRn humano biotinilado a una concentración de 2 nM en cada pocillo. La fracción periplásmica del ligante primario de FcRn Z10193 (SEQ ID NO: 708, analizado en los experimentos anteriores) se usó como control positivo. El periplasma que contiene el resto ABD solo se usó como control negativo.

25 Análisis de la K_D por ELISA de variantes Z de unión a FcRn: Una selección de ligantes de FcRn se sometió a un

análisis de la respuesta frente a una dilución en serie de FcRn humano biotinilado usando ELISA tanto a pH 6,0 como a pH 7,4 tal como se ha descrito anteriormente. Se añadió FcRn humano biotinilado a una concentración de 30 nM y se diluyó de forma gradual en 1:3 hasta 14 pM. Como control de fondo, todas las variantes Z también se analizaron sin proteína diana añadida. Se incluyeron muestras de periplasma que contenían el ligante primario de FcRn Z07918 (SEQ ID NO: 707) y se analizaron como control positivo. El periplasma que contiene el resto ABD solo se usó como control negativo. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism 5 y se calcularon los valores de regresión no lineal y de K_D (la mitad de la concentración efectiva máxima).

Resultados

Selección de visualización de fagos de variantes Z de unión a FcRn maduro:

La selección se realizó en un total de 14 pistas paralelas que contenían cuatro ciclos cada una. Las diferentes pistas de selección difieren en la concentración diana, el tipo diana (FcRn humano o FcRn murino), el tiempo de selección y las condiciones de lavado.

Secuenciación de ligantes potenciales: Se secuenciaron clones elegidos al azar. Cada variante Z individual recibió un número de identificación, Z#####, como se describe en el Ejemplo 2. En total, se identificaron 445 nuevas moléculas variantes Z únicas.

Las secuencias de aminoácidos de las variantes Z de 58 restos de aminoácidos de longitud se enumeran en la Figura 1 y en el listado de secuencias como SEQ ID NO: 723-1058. Los motivos de unión a FcRn deducidos de estas variantes Z se enumeran en la Figura 1 y en el listado de secuencias como SEQ ID NO: 17-352. Las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos de 49 aminoácidos de longitud que se predijo que constituirían el paquete completo de tres hélices dentro de cada una de estas variantes Z se enumeran en la Figura 1 y en el listado de secuencias como SEQ ID NO: 370-705.

Selección de ELISA de variantes Z: Los clones obtenidos después de cuatro ciclos de selección se produjeron en placas de 96 pocillos y se seleccionaron para determinar la actividad de unión a FcRn usando ELISA. Todos los clones elegidos al azar se analizaron. A pH 6,0, se encontró que 333 de las 445 variantes Z únicas dieron una respuesta de 0,3 UA o más (que corresponde al menos a 3 veces el control negativo) frente a FcRn humano a una concentración de 2 nM. A pH 7,4, se encontró que 278 de las 445 variantes Z únicas dieron una respuesta de 0,3 UA o más (que corresponde al menos a 3 veces el control negativo) frente a FcRn humano a una concentración de 2 nM. Se encontraron clones con una señal positiva contra FcRn humano en todas las pistas (incluidas las que tienen un blanco murino) excepto 1-1-1-1. Los controles negativos tenían absorbancias de 0,070-0,096 UA (pH 6,0) y 0,060-0,112 UA (pH 7,4), respectivamente. La respuesta promedio de los controles en blanco fue de 0,070 UA (pH 6,0) y 0,062 (pH 7,4).

Análisis de K_D por ELISA de variantes Z de unión a FcRn: Se seleccionó un subconjunto de variantes Z basándose en el resultado en el experimento ELISA descrito anteriormente (valor máximo de ELISA a pH 6,0 y/o pH 7,4) y se sometió a una valoración diana en formato ELISA. Las muestras de periplasma se incubaron con una dilución en serie de FcRn humano biotinilado. También se analizó una muestra de periplasma con el ligante primario Z07918 (SEQ ID NO: 707) como control positivo. Los valores obtenidos se analizaron y se calcularon sus respectivos valores de K_D (Tabla 9).

Tabla 9: Valores de K_D calculados a partir del análisis de titulación de ELISA de variantes Z-ABD a partir de la maduración.

Variante Z	SEQ ID NO:	K_D pH 6,0 (M)	K_D pH 7,4 (M)	Variante Z	SEQ ID NO:	K_D pH 6,0 (M)	K_D pH 7,4 (M)
Z13573	723	$1,1 \times 10^{-9}$	$3,8 \times 10^{-9}$	Z13684	785	$1,0 \times 10^{-9}$	$2,2 \times 10^{-9}$
Z13574	724	$1,2 \times 10^{-9}$	$5,0 \times 10^{-9}$	Z13688	786	$1,3 \times 10^{-9}$	$2,1 \times 10^{-9}$
Z13577	725	$9,9 \times 10^{-10}$	$1,4 \times 10^{-9}$	Z13691	787	$1,8 \times 10^{-9}$	$2,7 \times 10^{-9}$
Z13578	726	$1,0 \times 10^{-9}$	$2,5 \times 10^{-9}$	Z13692	788	$1,3 \times 10^{-9}$	$3,7 \times 10^{-9}$
Z13579	727	$1,2 \times 10^{-9}$	$5,3 \times 10^{-9}$	Z13694	789	$9,8 \times 10^{-9}$	$3,6 \times 10^{-9}$
Z13581	728	$1,1 \times 10^{-9}$	$3,3 \times 10^{-9}$	Z13695	790	$1,8 \times 10^{-9}$	$5,3 \times 10^{-9}$
Z13583	729	$8,0 \times 10^{-10}$	$1,5 \times 10^{-9}$	Z13697	791	$1,2 \times 10^{-9}$	$2,4 \times 10^{-9}$
Z13585	730	$1,2 \times 10^{-9}$	$1,7 \times 10^{-9}$	Z13706	792	$2,0 \times 10^{-9}$	$6,4 \times 10^{-9}$
Z13586	731	$1,2 \times 10^{-9}$	$2,3 \times 10^{-9}$	Z13708	793	$1,9 \times 10^{-9}$	$4,4 \times 10^{-9}$

ES 2 660 912 T3

Z13587	732	$1,4 \times 10^{-9}$	$6,9 \times 10^{-9}$	Z13710	794	$1,6 \times 10^{-9}$	$2,6 \times 10^{-9}$
Z13588	733	$1,0 \times 10^{-9}$	$2,3 \times 10^{-9}$	Z13711	795	$2,1 \times 10^{-9}$	$4,9 \times 10^{-9}$
Z13592	734	$9,5 \times 10^{-10}$	$1,8 \times 10^{-9}$	Z13714	796	$2,1 \times 10^{-9}$	$6,0 \times 10^{-9}$
Z13594	735	$1,3 \times 10^{-9}$	$6,3 \times 10^{-9}$	Z13716	797	$1,8 \times 10^{-9}$	$5,8 \times 10^{-9}$
Z13596	736	$1,5 \times 10^{-9}$	$3,6 \times 10^{-9}$	Z13719	798	$2,6 \times 10^{-9}$	$7,3 \times 10^{-9}$
Z13597	737	$1,4 \times 10^{-9}$	$6,0 \times 10^{-9}$	Z13720	799	$2,5 \times 10^{-9}$	$4,5 \times 10^{-9}$
Z13598	738	$1,1 \times 10^{-9}$	$1,7 \times 10^{-9}$	Z13721	800	$1,9 \times 10^{-9}$	$2,9 \times 10^{-9}$
Z13600	739	$1,4 \times 10^{-9}$	$4,0 \times 10^{-9}$	Z13725	801	$1,8 \times 10^{-9}$	$4,9 \times 10^{-9}$
Z13604	740	$1,3 \times 10^{-9}$	$4,1 \times 10^{-9}$	Z13727	802	$2,1 \times 10^{-9}$	$5,9 \times 10^{-9}$
Z13605	741	$1,3 \times 10^{-9}$	$3,8 \times 10^{-9}$	Z13728	803	$2,6 \times 10^{-9}$	$6,7 \times 10^{-9}$
Z13609	742	$1,3 \times 10^{-9}$	$2,7 \times 10^{-9}$	Z13732	804	$2,1 \times 10^{-9}$	$9,4 \times 10^{-9}$
Z13611	743	$1,3 \times 10^{-9}$	$2,5 \times 10^{-9}$	Z13735	805	$1,6 \times 10^{-9}$	$9,1 \times 10^{-9}$
Z13612	744	$1,2 \times 10^{-9}$	$8,6 \times 10^{-9}$	Z13736	806	$1,7 \times 10^{-9}$	$3,0 \times 10^{-9}$
Z13613	745	$1,2 \times 10^{-9}$	$4,3 \times 10^{-9}$	Z13740	807	$2,0 \times 10^{-9}$	$5,0 \times 10^{-9}$
Z13615	746	$1,2 \times 10^{-9}$	$3,1 \times 10^{-9}$	Z13742	808	$2,4 \times 10^{-9}$	$7,6 \times 10^{-9}$
Z13616	747	$9,6 \times 10^{-10}$	$1,7 \times 10^{-9}$	Z13747	809	$1,3 \times 10^{-9}$	$2,3 \times 10^{-9}$
Z13617	748	$1,2 \times 10^{-9}$	$1,9 \times 10^{-9}$	Z13749	810	$2,8 \times 10^{-9}$	$1,2 \times 10^{-8}$
Z13620	749	$1,4 \times 10^{-9}$	$3,3 \times 10^{-9}$	Z13750	811	$2,7 \times 10^{-9}$	$8,4 \times 10^{-9}$
Z13621	750	$8,6 \times 10^{-10}$	$1,4 \times 10^{-9}$	Z13751	812	$2,0 \times 10^{-9}$	$3,8 \times 10^{-9}$
Z13622	751	$1,1 \times 10^{-9}$	$2,1 \times 10^{-9}$	Z13752	813	$2,0 \times 10^{-9}$	$5,8 \times 10^{-9}$
Z13624	752	$1,3 \times 10^{-9}$	$3,4 \times 10^{-9}$	Z13758	814	$1,9 \times 10^{-9}$	$6,5 \times 10^{-9}$
Z13625	753	$1,3 \times 10^{-9}$	$2,8 \times 10^{-9}$	Z13759	815	$2,1 \times 10^{-9}$	$5,6 \times 10^{-9}$
Z13626	754	$1,2 \times 10^{-9}$	$2,7 \times 10^{-9}$	Z13760	816	$2,1 \times 10^{-9}$	$5,8 \times 10^{-9}$
Z13627	755	$1,2 \times 10^{-9}$	$2,9 \times 10^{-9}$	Z13761	817	$1,9 \times 10^{-9}$	$3,7 \times 10^{-9}$
Z13628	756	$1,3 \times 10^{-9}$	$5,5 \times 10^{-9}$	Z13771	818	$1,5 \times 10^{-9}$	$2,0 \times 10^{-9}$
Z13629	757	$1,2 \times 10^{-9}$	$8,5 \times 10^{-9}$	Z13773	819	$2,5 \times 10^{-9}$	$4,9 \times 10^{-9}$
Z13633	758	$1,5 \times 10^{-9}$	$6,2 \times 10^{-9}$	Z13776	820	$2,2 \times 10^{-9}$	$5,5 \times 10^{-9}$
Z13634	759	$1,1 \times 10^{-9}$	$2,3 \times 10^{-9}$	Z13777	821	$2,4 \times 10^{-9}$	$4,6 \times 10^{-9}$
Z13635	760	$1,0 \times 10^{-9}$	$1,7 \times 10^{-9}$	Z13780	822	$2,1 \times 10^{-9}$	$4,0 \times 10^{-9}$
Z13637	761	$1,3 \times 10^{-9}$	$4,8 \times 10^{-9}$	Z13782	823	$2,2 \times 10^{-9}$	$4,2 \times 10^{-9}$
Z13638	762	$1,2 \times 10^{-9}$	$2,9 \times 10^{-9}$	Z13783	824	$1,4 \times 10^{-9}$	$2,2 \times 10^{-9}$
Z13639	763	$1,3 \times 10^{-9}$	$3,0 \times 10^{-9}$	Z13786	825	$2,3 \times 10^{-9}$	$4,7 \times 10^{-9}$
Z13640	764	$1,1 \times 10^{-9}$	$1,9 \times 10^{-9}$	Z13792	826	$2,0 \times 10^{-9}$	$2,9 \times 10^{-9}$
Z13641	765	$1,1 \times 10^{-9}$	$1,8 \times 10^{-9}$	Z13796	827	$2,3 \times 10^{-9}$	$4,2 \times 10^{-9}$
Z13644	766	$1,3 \times 10^{-9}$	$2,8 \times 10^{-9}$	Z13799	828	$1,9 \times 10^{-9}$	$5,6 \times 10^{-9}$

ES 2 660 912 T3

Z13645	767	$1,2 \times 10^{-9}$	$2,5 \times 10^{-9}$	Z13806	829	$1,6 \times 10^{-9}$	$3,1 \times 10^{-9}$
Z13648	768	$1,6 \times 10^{-9}$	$3,3 \times 10^{-9}$	Z13808	830	$2,4 \times 10^{-9}$	$5,5 \times 10^{-9}$
Z13651	769	$1,2 \times 10^{-9}$	$2,7 \times 10^{-9}$	Z13811	831	$2,0 \times 10^{-9}$	$3,1 \times 10^{-9}$
Z13652	770	$1,4 \times 10^{-9}$	$2,9 \times 10^{-9}$	Z13812	832	$2,3 \times 10^{-9}$	$1,1 \times 10^{-8}$
Z13654	771	$9,5 \times 10^{-10}$	$2,9 \times 10^{-9}$	Z13823	833	$2,9 \times 10^{-9}$	$3,8 \times 10^{-9}$
Z13655	772	$1,1 \times 10^{-9}$	$2,4 \times 10^{-9}$	Z13824	834	$1,9 \times 10^{-9}$	$3,8 \times 10^{-9}$
Z13656	773	$1,1 \times 10^{-9}$	$3,7 \times 10^{-9}$	Z13838	835	$2,6 \times 10^{-9}$	$5,4 \times 10^{-9}$
Z13657	774	$2,1 \times 10^{-9}$	$3,9 \times 10^{-9}$	Z13840	836	$2,2 \times 10^{-9}$	$4,1 \times 10^{-9}$
Z13659	775	$2,2 \times 10^{-9}$	$3,1 \times 10^{-9}$	Z13842	837	$2,2 \times 10^{-9}$	$5,5 \times 10^{-9}$
Z13663	776	$9,3 \times 10^{-10}$	$1,5 \times 10^{-9}$	Z13845	838	$2,6 \times 10^{-9}$	$4,2 \times 10^{-9}$
Z13664	777	$2,4 \times 10^{-9}$	$4,2 \times 10^{-9}$	Z13846	839	$2,3 \times 10^{-9}$	$4,3 \times 10^{-9}$
Z13667	778	$1,2 \times 10^{-9}$	$2,3 \times 10^{-9}$	Z13848	840	$2,1 \times 10^{-9}$	$3,1 \times 10^{-9}$
Z13669	779	$9,2 \times 10^{-10}$	$1,7 \times 10^{-9}$	Z13849	841	$2,1 \times 10^{-9}$	$3,0 \times 10^{-9}$
Z13672	780	$2,5 \times 10^{-9}$	$5,6 \times 10^{-9}$	Z13860	842	$2,3 \times 10^{-9}$	$8,7 \times 10^{-9}$
Z13674	781	$9,2 \times 10^{-10}$	$1,3 \times 10^{-9}$	Z13865	843	$2,5 \times 10^{-9}$	$5,6 \times 10^{-9}$
Z13675	782	$9,6 \times 10^{-10}$	$2,2 \times 10^{-9}$	Z13866	844	$2,0 \times 10^{-9}$	$2,8 \times 10^{-9}$
Z13676	783	$9,4 \times 10^{-10}$	$3,1 \times 10^{-9}$	Z13875	845	$2,0 \times 10^{-9}$	$3,4 \times 10^{-9}$
Z13678	784	$2,0 \times 10^{-9}$	$3,3 \times 10^{-9}$	Z13879	846	$2,1 \times 10^{-9}$	$3,0 \times 10^{-9}$

Ejemplo 9

Producción y caracterización de variantes Z a partir de una biblioteca madura

5 En este ejemplo, se produjeron doce variantes Z en *E. coli*, se purificaron y se analizaron para determinar la unión a FcRn, así como para la inhibición de la unión de IgG a FcRn.

Materiales y métodos

10 Subclonación de variantes Z en vectores de expresión: El ADN de doce variantes Z de unión a FcRn (Z13577 (SEQ ID NO: 725), Z13578 (SEQ ID NO: 726), Z13583 (SEQ ID NO: 729), Z13592 (SEQ ID NO: 734), Z13616 (SEQ ID NO: 747), Z13621 (SEQ ID NO: 750), Z13654 (SEQ ID NO: 771), Z13663 (SEQ ID NO: 776), Z13669 (SEQ ID NO: 779), Z13674 (SEQ ID NO: 781), Z13675 (SEQ ID NO: 782) y Z13676 (SEQ ID NO: 783)) se amplificaron a partir del vector de biblioteca pAY02592. La subclonación se realizó como se describe en el Ejemplo 3. Los fragmentos del gen Z se subclonaron en el vector de expresión pAY01448 dando como resultado la secuencia codificada MGSSHHHHHLQ-[Z#####]-VD.

15 Producción de variantes Z: El cultivo y la purificación de las variantes Z marcadas con His₆ se realizaron esencialmente como se describe en el Ejemplo 3.

20 Análisis de unión y cinético de Biacore: La interacción de FcRn que se une a las variantes Z marcadas con His₆ con FcRn humano se analizó en un instrumento Biacore 2000 esencialmente como se describe en el Ejemplo 3. Se usó FcRn humano adquirido en Biorbyt (n.º de catálogo orb84388) como proteína diana. Los analitos se inyectaron durante 2 minutos a 30 µl/min. La fase de disociación fue de 4 minutos y el tiempo de equilibrio entre las inyecciones de analito fue de 30 minutos.

En un experimento, las variantes Z se inyectaron a pH 6,0 seguido de disociación en tampones de pH 6,0 o pH 7,4, respectivamente, usando el procedimiento de coinyección. La concentración de las variantes Z fue de 100 nM.

En otro experimento, se determinaron las constantes cinéticas aproximadas (k_{on} y k_{off}) y las afinidades (K_D) para un subconjunto de variantes Z. Las concentraciones inyectadas fueron 540 nM, 180 nM, 60 nM, 20 nM y 6,7 nM.

Ensayo de bloqueo de AlphaLISA: El potencial de las variantes Z para inhibir la unión de IgG a FcRn se analizó en el ensayo AlphaLISA descrito en el Ejemplo 3.

Resultados

5 Producción de variantes Z: Las doce variantes Z de unión a FcRn construidas con una etiqueta His₆ N-terminal se produjeron en *E. coli*. El análisis SDS-PAGE de cada preparación de proteína final mostró que estas contenían predominantemente la variante Z de unión a FcRn. La identidad correcta y el peso molecular de cada variante Z de unión a FcRn se confirmaron mediante análisis HPLC-MS.

10 Análisis de unión y cinético de Biacore: La unión de las doce variantes Z al FcRn humano y la disociación a diferentes pH se probaron en un instrumento Biacore inyectando secuencialmente cada una de las variantes Z a pH 6,0 y en tampón a pH 6,0 o pH 7,4 sobre un chip de superficie que contiene FcRn. El nivel de inmovilización del ligando de la superficie fue de 890 UR de FcRn humano. Las doce variantes Z mostraron unión a FcRn a pH 6,0, y para todas las variantes, se observaron velocidades de liberación más rápidas a pH 7,4 en comparación con pH 6,0.

15 Se determinaron las constantes cinéticas de las variantes Z Z13577 (SEQ ID NO: 725) y Z13621 (SEQ ID NO: 750) que interactúan con FcRn a pH 6,0 (véase la Tabla 10). Las constantes cinéticas se calcularon usando grupos de curvas de dos o cuatro concentraciones inyectadas de Z13577 y Z13621, respectivamente.

Tabla 10. Constantes cinéticas de Biacore y afinidades para la unión de FcRn a pH 6,0.

Variante Z	SEQ ID NO:	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{off} (s^{-1})	K_D (M)
Z13577	725	$3,0 \times 10^5$	$4,0 \times 10^{-3}$	13×10^{-9}
Z13621	750	$6,4 \times 10^5$	$3,7 \times 10^{-3}$	6×10^{-9}

20 Análisis de bloqueo de AlphaLISA: La capacidad de doce variantes Z monoméricas marcada con His₆ madura para inhibir la unión de IgG a FcRn se probó en un ensayo de bloqueo de AlphaLISA. Las diluciones en serie de la variante Z se incubaron con FcRn humano biotilado y se midió la capacidad de bloqueo de cada variante respectiva después de la adición de perlas aceptoras revestidas con IgG y, posteriormente, perlas donadoras recubiertas con estreptavidina. La inhibición podría medirse como una disminución en los recuentos de AlphaLISA para la variante Z positiva. Se demostró que las doce variantes Z probadas bloquean la unión de IgG a FcRn y los valores de CI50 calculados se muestran en la Tabla 11.

25 Tabla 11: Valores calculados de CI50 del ensayo de bloqueo de AlphaLISA

Variante Z	SEQ ID NO:	CI50 (M)
Z13577	725	$1,2 \times 10^{-8}$
Z13578	726	$1,2 \times 10^{-8}$
Z13583	729	$2,7 \times 10^{-9}$
Z13592	734	$6,4 \times 10^{-9}$
Z13616	747	$7,4 \times 10^{-9}$
Z13621	750	$3,2 \times 10^{-9}$
Z13654	771	$3,5 \times 10^{-9}$
Z13663	776	$1,1 \times 10^{-8}$
Z13669	779	$5,2 \times 10^{-9}$
Z13674	781	$2,5 \times 10^{-9}$
Z13675	782	$8,2 \times 10^{-9}$
Z13676	783	$3,9 \times 10^{-9}$

Ejemplo 10

Comparación de la capacidad de bloqueo de la unión de IgG a FcRn

En este ejemplo, se comparó la capacidad de bloqueo de IgG de la variante Z de unión a FcRn His₆-Z07918 (SEQ ID NO: 707) con inmunoglobulina intravenosa (IVIg) e inmunoglobulina subcutánea (SCIg) usada actualmente en el tratamiento de algunos trastornos autoinmunes.

Materiales y métodos

Bloqueo de la tinción por inmunofluorescencia de IgG-FcRn: Se prepararon células HeLa transducidas con FcRn-eGFP humana o murina como se describe en el Ejemplo 4. Las células fijas se resuspendieron en 50 µl de una mezcla de IgG humana conjugada con Alexa647 50 nM (Jackson Laboratories, n.º de catálogo 009-600-003) y marcadas con His₆ Z07918, IVIg (Octagam®, Octapharma) o SCIg (Gammanorm®, Octapharma), respectivamente, diluidas a concentraciones de 1000, 100, 10, 1, 0,1 o 0 (control de tampón) nM en Mcllvanes, pH 6,0, más FCS al 2,5 % (Ultra low IgG, Life technologies) y saponina al 0,1 % (AppliChem). Las células se incubaron durante 1 h a 37 °C en oscuridad, se lavaron con 2 × 100 µl de Mcllvanes, pH 6,0, más FCS al 2,5 % (Ultra low IgG) pH 6,0 y se resuspendieron en 180 µl de Mcllvanes, pH 6,0, más 1 % de BSA. Se obtuvieron datos de 10.000 células GFP/FcRn positivas usando un FACS Calibur (Beckman Coulter) y los datos se analizaron usando el software Flowing 2.5.0 (Universidad de Turku).

Resultados

El experimento se realizó para determinar si la variante Z de unión a FcRn, His₆-Z07918 (SEQ ID NO: 707) bloquea la interacción IgG-FcRn y compara el efecto de bloqueo con IVIg y SCIg. Se incubaron células HeLa transducidas con FcRn-eGFP humanas o murinas con IgG conjugada con Alexa647 humana. La unión se bloqueó con His₆-Z07918 sin marcar, IVIg o SCIg a diferentes concentraciones. Los resultados mostraron que His₆-Z07918 bloqueaba eficazmente la unión de hIgG a hFcRn en un grado similar a IVIg o SCIg (Figura 9).

Ejemplo 11

Aumento del catabolismo de IgG por variantes Z de unión a FcRn en ratones

La capacidad de la variante Z de unión a FcRn Z07918 para bloquear la unión de IgG a FcRn *in vitro* se mostró en el Ejemplo 10. En este ejemplo, la capacidad de bloqueo de la misma variante Z se evaluó *in vivo*. El bloqueo de las interacciones IgG-FcRn *in vivo* conducirá a un aumento del catabolismo de IgG y niveles reducidos de IgG concomitantes (Mezo 2008, supra).

Materiales y métodos

Estudio en animales: Se administraron las variantes Z de unión a FcRn Z11948 (SEQ ID NO: 1060) y Z07918-PP013 (Z07918 (SEQ ID NO: 707) idénticas a Z11948, pero con el extremo N-terminal comenzando con los aminoácidos VD en lugar de AE, en la fusión con la variante ABD PP013 (SEQ ID NO: 1063)) o el vehículo (tampón PBS), a NMRI macho (Charles River), a una dosis de 16,3 µmol/kg. Los ratones se trataron con cinco inyecciones intravenosas administradas a las 0, 24, 48, 72 y 96 h. Las muestras de suero se tomaron a las 0, 72, 120 y 168 h (finalización del estudio) y se almacenaron a -20 °C. La concentración de IgG de ratón en el suero se cuantificó mediante ELISA.

ELISA de IgG de ratón: Se analizó la concentración de IgG de ratón en muestras de suero de ratón mediante un kit ELISA de IgG de ratón (Mabtech 3825-1AD-6) y se realizó como se describe por el fabricante. La concentración de mIgG se calculó a partir de una curva patrón proporcionada y GraphPad prism5 usando una fórmula de regresión no lineal. La concentración de IgG en ratones individuales a las 24, 72, 120 y 168 h se relacionó con el nivel a las 0 h y los resultados, por lo tanto, se presentan como porcentaje de IgG (0 h).

Resultados

Los resultados mostraron una reducción de la concentración de IgG de ratón en ratones tratados con variantes Z específicas de FcRn. Tanto Z11948 como la variante fusionada con ABD Z07918-PP013 redujeron la concentración de IgG endógena en ratones *in vivo*. Los efectos más pronunciados se obtuvieron con la variante fusionada con ABD y después de 120 horas. Por lo tanto, los resultados indican que las variantes Z específicas de FcRn bloquearon el reciclaje de IgG dando como resultado un aumento en el catabolismo de IgG y niveles inferiores subsiguientes de IgG en ratones.

Ejemplo 12

Transcitosis *in vitro* de variantes Z de unión a FcRn

En este ejemplo, las variantes Z de unión a FcRn se prueban para determinar su capacidad para ser transportadas a través de células epiteliales o endoteliales o recicladas por FcRn *in vitro*. Un medicamento que contenga una variante Z con el poder de transcitosis facilitará la absorción del fármaco después de, por ejemplo, administración

oral o pulmonar.

Materiales y métodos

5 Las células, por ejemplo, células T84, MDCK, HeLa, CaCo2, CaLu-1 y/o CaLu-3, con o sin expresión endógena o recombinante de FcRn, se cultivan en medio de crecimiento respectivo en una membrana en un Transwell para formar una monocapa. La integridad de las monocapas se puede evaluar midiendo la resistencia eléctrica o añadiendo una sonda que no puede penetrar o transportarse activamente sobre la monocapa celular. Una monocapa definida de células se pulsa desde el lado apical o basolateral con ligando tal como variantes Z de unión a FcRn, HSA o IgG en un tampón tal como HBSS (solución salina equilibrada de Hanks, SigmaAldrich, n.º de catálogo H9269) o medio de crecimiento a un pH y una temperatura adecuados, y se atrapa con tampones tales como HBSS o medio de crecimiento a un pH y una temperatura adecuados en el lado opuesto.

10 En una variante de este ensayo, los ligandos pueden atraparse con tampones tales como HBSS o medio de crecimiento a un pH y una temperatura adecuados en el mismo lado que la administración para medir también el ligando reciclado. Esto se puede hacer en un Transwell o en una placa de cultivo celular. Las células se siembran en placas Transwell o de cultivo celular y se pulsan con ligandos tales como variantes Z de unión a FcRn, HSA o IgG. Los ligandos endocitosados se unirán a FcRn y regresarán a la superficie celular en el mismo lado o en el lado opuesto al que se cargaron. Después de pulsar, los ligandos libres se eliminan lavando las células con tampón frío. Para atrapar ligandos, se añade tampón o medio tibio a las células y, después de un período en el intervalo de 10 minutos a varias horas, se retira el tampón o medio y se analiza la presencia de ligandos.

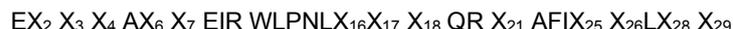
15 En una variante de este ensayo, se pueden usar ligandos tales como las variantes Z de unión a FcRn, HSA o IgG para bloquear la unión a FcRn por ligandos tales como otras variantes Z de unión a FcRn, HSA o IgG administrándolas al mismo tiempo o secuencialmente a las células.

20 La cantidad de ligando se puede cuantificar por métodos tales como ELISA, HPLC-MS, colorante fluorescente o radiomarcaje.

25 Se espera que los resultados del experimento descrito anteriormente muestren que las variantes Z específicas de FcRn pueden transcribirse y/o reciclarse *in vitro*.

LISTA DETALLADA DE REALIZACIONES

1. El polipéptido de unión a FcRn, que comprende un motivo *BM* de unión a FcRn, motivo que consiste en la secuencia de aminoácidos



30 en donde, independientemente entre sí,

X_2 se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X_3 se selecciona entre A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X_4 se selecciona entre A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X_6 se selecciona entre A, E, F, G, H, I, K, Q, R, S y V;

35 X_7 se selecciona entre A, F, H, K, N, Q, R, S y V;

X_{16} se selecciona entre N y T;

X_{17} se selecciona entre F, W e Y;

X_{18} se selecciona entre A, D, E y N;

X_{21} se selecciona entre A, S, V y W;

40 X_{25} se selecciona entre D, E, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X_{26} se selecciona entre K y S;

X_{28} se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y; y

X_{29} se selecciona entre D y R.

2. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 1, en el que, independientemente entre sí,

45 X_2 se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X_3 se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X_4 se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X_6 se selecciona entre A, E, F, G, H, I, K, Q, R y S;

X_7 se selecciona entre A, F, H, K, N, Q, R, S y V;

5 X_{16} se selecciona entre N y T;

X_{17} se selecciona entre F e Y;

X_{18} es D;

X_{21} es V;

X_{25} se selecciona entre D, E, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

10 X_{26} se selecciona entre K y S;

X_{28} se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V y W; y

X_{29} se selecciona entre D y R.

3. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 1, en el que el *BM* consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada entre

15 i) $EX_2 X_3 X_4 AX_6 HEIR WLPNLT X_{17} X_{18} QR X_{21} AFIX_{25} KLX_{28} D$

en donde, independientemente entre sí,

X_2 se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;

X_3 se selecciona entre A, D, E, G, H, K, L, M, N, Q, R, S, T, V e Y;

X_4 se selecciona entre A, D, E, F, G, I, K, L, N, Q, R, S, T, V e Y;

20 X_6 se selecciona entre A, G, K, R, S y V;

X_{17} se selecciona entre F, W e Y;

X_{18} se selecciona entre A, D, E y N;

X_{21} se selecciona entre A, S, V y W;

X_{25} se selecciona entre D, G, H, K, L, N, R, V y W;

25 X_{28} se selecciona entre A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T, W e Y;

y

ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 96 % de identidad con una secuencia definida por i).

4. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior, en el que X_2 se selecciona entre A, D, E, F, I, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y.

30 5. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 4, en el que X_2 se selecciona entre A, D, F, I, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y.

6. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 5, en el que X_2 se selecciona entre A, D, F, I, L, N, Q, R, S, V y W.

7. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 5, en el que X_2 se selecciona entre A, I, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y.

8. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 7, en el que X_2 se selecciona entre A, I, L, N, Q, S, T, V y W.

35 9. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 6 u 8, en el que X_2 se selecciona entre A, I, L, N, Q, V y W.

10. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 9, en el que X_2 se selecciona entre A, I, L, Q, V y W.

11. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 10, en el que X_2 se selecciona entre A, I, L y Q.

12. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 11, en el que X_2 se selecciona entre I, L y Q.

ES 2 660 912 T3

13. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 12, en el que X_2 se selecciona entre I y Q.
14. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 13, en el que X_2 es I.
15. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 13, en el que X_2 es Q.
- 5 16. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1 y 3-15, en el que X_3 se selecciona entre A, D, E, G, H, K, L, M, N, Q, R, S, T, V e Y.
17. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 2 o 16, en el que X_3 se selecciona entre A, D, E, H, K, L, M, N, Q, R, S, T, V e Y.
18. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 16, en el que X_3 se selecciona entre A, D, E, G, H, K, L, M, N, Q, R, S y T.
- 10 19. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 18, en el que X_3 se selecciona entre A, D, E, G, H, K, M, N, Q, S y T.
20. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 19, en el que X_3 se selecciona entre A, D, E, G, H, M, N, Q, S y T.
21. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 19, en el que X_3 se selecciona entre A, D, E, K, N, Q, S y T.
22. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 21, en el que X_3 se selecciona entre A, D, E, K, Q y T.
- 15 23. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 22, en el que X_3 se selecciona entre A, D, E, Q y T.
24. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 23, en el que X_3 se selecciona entre D, E y T.
25. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 24, en el que X_3 se selecciona entre D y E.
26. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 25, en el que X_3 es D.
27. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 25, en el que X_3 es E.
- 20 28. El polipéptido de unión a FcRn según cualquiera de los puntos 1 y 3 a 27, en el que X_4 se selecciona entre A, D, E, F, G, I, K, L, N, Q, R, S, T, V e Y.
29. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 28, en el que X_4 se selecciona entre A, D, E, G, N, Q, R, S, T y V.
30. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 2 o 28, en el que X_4 se selecciona entre A, D, E, F, I, K, L, N, Q, R, S, T y V.
- 25 31. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 30, en el que X_4 se selecciona entre A, D, E, I, K, N, Q, R, S y T.
32. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 31, en el que X_4 se selecciona entre A, D, E, I, K, Q, S y T.
33. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 32, en el que X_4 se selecciona entre A, D, I, K, Q y S.
34. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 32, en el que X_4 se selecciona entre A, D, E, K y S.
35. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 33 o 34, en el que X_4 se selecciona entre A, D, K y S.
- 30 36. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 34, en el que X_4 se selecciona entre A, D, E y K.
37. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 35 o 36, en el que X_4 se selecciona entre A, D y K.
38. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 37, en el que X_4 se selecciona entre A y D.
39. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 36, en el que X_4 se selecciona entre A y E.
40. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 38 o 39, en el que X_4 es A.
- 35 41. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 38, en el que X_4 es D.
42. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 39, en el que X_4 es E.
43. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1 y 4-42, en el que X_6 se selecciona entre A, G, K, Q, R, S y V.
44. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 3 o 43, en el que X_6 se selecciona entre A, G, K, R, S y V.
- 40 45. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 2 o 44, en el que X_6 se selecciona entre A, G, K, R y S.

46. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 44, en el que X_6 se selecciona entre A, G, K, S y V.
47. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 46, en el que X_6 se selecciona entre A, G, K y V.
48. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 45 o 46, en el que X_6 se selecciona entre A, G, K y S.
49. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 47 o 48, en el que X_6 se selecciona entre A, G y R.
- 5 50. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 47, en el que X_6 se selecciona entre A, G y V.
51. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 49 o 50, en el que X_6 se selecciona entre A y G.
52. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 51, en el que X_6 es A.
53. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 51, en el que X_6 es G.
- 10 54. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1, 2 y 4-53, en el que X_7 se selecciona entre A y H.
55. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 54, en el que X_7 es H.
56. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1, 2 y 4-55, en el que X_{16} es T.
57. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1, 2 y 4-55, en el que X_{16} es N.
- 15 58. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1 y 3-57, en el que X_{17} se selecciona entre F e Y.
59. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior, en el que X_{17} es F.
60. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1 y 3-59, en el que X_{18} se selecciona entre A, D y E.
61. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 60, en el que X_{18} se selecciona entre A y D.
- 20 62. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 61, en el que X_{18} es D.
63. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1 y 3-62, en el que X_{21} se selecciona entre V y W.
64. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 63, en el que X_{21} es V.
- 25 65. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1 y 4-64, en el que X_{25} se selecciona entre D, E, G, H, K, L, N, Q, R, V y W.
66. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 65, en el que X_{25} se selecciona entre D, G, H, K, L, N, R, V y W.
67. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 2, 3 y 66, en el que X_{25} se selecciona entre H, L, R, V y W.
68. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 67, en el que X_{25} se selecciona entre H, R, V y W.
- 30 69. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 68, en el que X_{25} se selecciona entre H, R y V.
70. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 67, en el que X_{25} se selecciona entre H, L y R.
71. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 69 o 70, en el que X_{25} se selecciona entre H y R.
72. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 69, en el que X_{25} se selecciona entre H y V.
73. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 71 o 72, en el que X_{25} es H.
- 35 74. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1, 2 y 4-73, en el que X_{26} es K.
75. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1, 2 y 4-73, en el que X_{26} es S.
76. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1 y 3-75, en el que X_{28} se selecciona entre A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T, W e Y.
- 40 77. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 76, en el que X_{28} se selecciona entre A, D, E, K, L, N, Q, R, S, T, W e Y.

ES 2 660 912 T3

78. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 77, en el que X_{28} se selecciona entre A, D, E, L, R, S, T, W e Y.
79. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 2 o 77, en el que X_{28} se selecciona entre A, D, K, L, N, Q, R, S, T y W.
80. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 78 o 79, en el que X_{28} se selecciona entre A, D y R.
- 5 81. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 80, en el que X_{28} se selecciona entre A y R.
82. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 80, en el que X_{28} se selecciona entre D y R.
83. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 81, en el que X_{28} es A.
84. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 81 u 82, en el que X_{28} es R.
85. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 82, en el que X_{28} es D.
- 10 86. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1, 2 y 4-85, en el que X_{29} es D.
87. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1, 2 y 4-85, en el que X_{29} es R.
88. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1, 2 y 4-87, en el que X_6X_7 se selecciona entre AH y GH.
89. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 88, en el que X_6X_7 es AH.
- 15 90. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 88, en el que X_6X_7 es GH.
91. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior, en el que $X_{17}X_{18}$ se selecciona entre FD e YD.
92. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 91, en el que $X_{17}X_{18}$ es FD.
93. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior, en el que la secuencia cumple al menos tres de las seis condiciones I-VI:
- 20 I. X_6 se selecciona entre A, G, K y S, tal como en particular A;
II. X_7 es H;
III. X_{17} se selecciona entre F e Y, tal como en particular F;
IV. X_{18} es D;
V. X_{21} se selecciona entre V y W, tal como en particular V;
- 25 VI. X_{25} se selecciona entre H y R, tal como en particular H.
94. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 93, en el que la secuencia cumple al menos cuatro de las seis condiciones I-VI.
95. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 94, en el que la secuencia cumple al menos cinco de las seis condiciones I-VI.
- 30 96. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 95, en el que la secuencia cumple con las seis condiciones I-VI.
97. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior, en el que la secuencia se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-353.
98. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 97, en el que la secuencia se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-15, SEQ ID NO: 17-140 y SEQ ID NO: 353.
- 35 99. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 98, en el que la secuencia se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-2 y SEQ ID NO: 17-140.
100. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 99, en el que la secuencia se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-2, SEQ ID NO: 17-92, SEQ ID NO: 94-103, SEQ ID NO: 105- 125 y SEQ ID NO: 127-140.
- 40 101. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 98, en el que la secuencia se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-8, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 19-20, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75-77 y SEQ ID NO: 353.

102. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 100 o 101, en el que la secuencia se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 73 y SEQ ID NO: 75-77.

5 103. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 102, en el que la secuencia se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 75 y SEQ ID NO: 77.

104. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 103, en el que la secuencia se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 75.

105. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 104, en el que la secuencia es la SEQ ID NO: 1.

10 106. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior, en el que dicho motivo de unión a FcRn forma parte de un dominio de proteína de paquete de tres hélices.

107. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 106, en el que dicho motivo de unión a FcRn esencialmente forma parte de dos hélices con un bucle de interconexión, dentro de dicho dominio de proteína de paquete de tres hélices.

15 108. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 107, en el que dicho dominio de proteína de paquete de tres hélices se selecciona entre dominios de receptor bacterianos.

109. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 108, en el que dicho dominio de proteína de paquete de tres hélices se selecciona entre dominios de proteína A de *Staphylococcus aureus* o derivados de los mismos.

110. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre:

20 iii) K-[BM]-DPSQS X_aX_bLLX_c EAKKL X_dX_eX_fQ;

donde

[BM] es un motivo de unión a FcRn como se define en la presente memoria, con la condición de que X₂₉ sea D;

X_a se seleccione entre A y S;

X_b se seleccione entre N y E;

25 X_c se seleccione entre A, S y C;

X_d se seleccione entre E, N y S;

X_e se seleccione entre D, E y S;

X_f se seleccione entre A y S;

y

30 iv) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 93 % de identidad con una secuencia definida por iii).

111. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1-109, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre

v) K-[BM]-QPEQS X_aX_bLLX_c EAKKL X_dX_eX_fQ;

donde

35 [BM] es un motivo de unión a FcRn como se define en la presente memoria, con la condición de que X₂₉ sea R;

X_a se seleccione entre A y S;

X_b se seleccione entre N y E;

X_c se seleccione entre A, S y C;

X_d se seleccione entre E, N y S;

40 X_e se seleccione entre D, E y S;

X_f se seleccione entre A y S;

y

vi) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 93 % de identidad con una secuencia definida por v).

112. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que X_a en la secuencia iii) o v) es A.

113. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que X_a en la secuencia iii) o v) es S.

5 114. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110-113, en el que X_b en la secuencia iii) o v) es N.

115. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110-113, en el que X_b en la secuencia iii) o v) es E.

10 116. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110-115, en el que X_c en la secuencia iii) o v) es A.

117. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110-115, en el que X_c en la secuencia iii) o v) es S.

118. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110-115, en el que X_c en la secuencia iii) o v) es C.

15 119. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110-118, en el que X_d en la secuencia iii) o v) es E.

120. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110-118, en el que X_d en la secuencia iii) o v) es N.

20 121. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110-118, en el que X_d en la secuencia iii) o v) es S.

122. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110-121, en el que X_e en la secuencia iii) o v) es D.

123. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110-121, en el que X_e en la secuencia iii) o v) es E.

25 124. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110-121, en el que X_e en la secuencia iii) o v) es S.

125. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110-119, 121, 123 y 124, en el que $X_d X_e$ en la secuencia iii) o v) se selecciona entre EE, ES, SE y SS.

126. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 125, en el que $X_d X_e$ en la secuencia iii) o v) es ES.

30 127. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 125, en el que $X_d X_e$ en la secuencia iii) o v) es SE.

128. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110-127, en el que X_f en la secuencia iii) o v) es A.

129. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110-127, en el que X_f en la secuencia iii) o v) es S.

35 130. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es A y X_f es A.

131. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es C y X_f es A.

40 132. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es S y X_f es S.

133. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es C y X_f es S.

134. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es A; $X_d X_e$ es ND y X_f es A.

45 135. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c

es C; X_dX_e es ND y X_f es A.

136. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es S; X_dX_e es ND y X_f es S.

5 137. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es C; X_dX_e es ND y X_f es S.

138. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es A; X_dX_e es SE y X_f es A.

139. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es C; X_dX_e es SE y X_f es A.

10 140. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es S; X_dX_e es SE y X_f es S.

141. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es C; X_dX_e es SE y X_f es S.

15 142. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es A; X_dX_e es ES y X_f es A.

143. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es A; X_b es N; X_c es C; X_dX_e es ES y X_f es A.

144. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es S; X_dX_e es ES y X_f es S.

20 145. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 110 o 111, en el que en la secuencia iii) o v), X_a es S; X_b es E; X_c es C; X_dX_e es ES y X_f es S.

146. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 110 y 112-145, en el que la secuencia iii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-706.

25 147. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 146, en el que la secuencia iii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-368, SEQ ID NO: 370-493 y SEQ ID NO: 706.

148. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 147, en el que la secuencia iii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-355 y SEQ ID NO: 370-493.

30 149. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 148, en el que la secuencia iii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-355, SEQ ID NO: 370-445, SEQ ID NO: 447-456, SEQ ID NO: 458 -478 y SEQ ID NO: 480-493.

150. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 147, en el que la secuencia iii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-361, SEQ ID NO: 366, SEQ ID NO: 372-373, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 381, SEQ ID NO: 394, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 423, SEQ ID NO: 426, SEQ ID NO: 428-430 y SEQ ID NO: 706.

35 151. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 149 o 150, en el que la secuencia iii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 381, SEQ ID NO: 394, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 426 y SEQ ID NO: 428-430.

40 152. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 151, en el que la secuencia iii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 428 y SEQ ID NO: 430.

153. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 152, en el que la secuencia iii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 376 y SEQ ID NO: 428.

154. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 153, en el que la secuencia iii) es la SEQ ID NO: 354.

45 155. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1-109, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre:

vii) YAK-[BM]-DPSQS SELLX_c EAKKL NDSQA P;

en donde [BM] es un motivo de unión a FcRn como se define en uno cualquiera de los puntos 1-105 y X_c se selecciona entre A, S y C; y

viii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 94 % de identidad con una secuencia definida por vii).

156. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1-109, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre:

ix) FNK-[BM]-DPSQS ANLLX_c EAKKL NDAQA P;

5 en donde [BM] es un motivo de unión a FcRn como se define en uno cualquiera de los puntos 1-105 y X_c se selecciona entre A y C; y

x) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 94 % de identidad con una secuencia definida por ix).

157. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 109, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre:

10 ADNNFNK-[BM]-DPSQSANLLSEAKKLNESQAPK;
 ADNKFNK-[BM]-DPSQSANLLAEAKKLNDQAQAPK;
 ADNKFNK-[BM]-DPSVSKEILAEAKKLNDQAQAPK;
 ADAQQNNFNK-[BM]-DPSQSTNVLGEAKKLNESQAPK;
 AQHDE-[BM]-DPSQSANVLGEAQKLNDSQAPK;
 15 VDNKFNK-[BM]-DPSQSANLLAEAKKLNDQAQAPK;
 AEAKYAK-[BM]-DPSESSELLSEAKKLNKSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNDQAQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNDSQAPK;
 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;
 20 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSQAPK
 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLESSQAPK
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLESSQAPK;
 25 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLN KAQAPK; y
 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNKAQAPK;

en donde [BM] es un motivo de unión a FcRn como se define en cualquiera de los puntos 1-105.

158. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre:

30 xi) AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

donde [BM] es un motivo de unión a FcRn como se define en cualquiera de los puntos 1-105; y

donde [BM] es un motivo de unión a FcRn como se define en cualquiera de los puntos 1-105; y

xii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 94 % de identidad con la secuencia definida en xi).

35 159. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 158, en el que la secuencia xi) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1060-1062.

160. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre:

xiii) VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

donde [BM] es un motivo de unión a FcRn como se define en cualquiera de los puntos 1-105; y

xiv) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 94 % de identidad con la secuencia definida en xiii).

161. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 160, en el que la secuencia xiii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707-1059.

5 162. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 161, en el que la secuencia xiii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707-721, SEQ ID NO: 723-846 y SEQ ID NO: 1059.

163. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 162, en el que la secuencia xiii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707-708 y SEQ ID NO: 723-846.

10 164. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 163, en el que la secuencia xiii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707-708, SEQ ID NO: 723-798, SEQ ID NO: 800-809, SEQ ID NO: 811-831 y SEQ ID NO: 833-846.

165. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 162, en el que la secuencia xiii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707-714, SEQ ID NO: 719, SEQ ID NO: 725-726, SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 747, SEQ ID NO: 750, SEQ ID NO: 771, SEQ ID NO: 776, SEQ ID NO: 779, SEQ ID NO: 781-783 y SEQ ID NO: 1059.

15 166. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 163 o 165, en el que la secuencia xiii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 747, SEQ ID NO: 750, SEQ ID NO: 771, SEQ ID NO: 779 y SEQ ID NO: 781-783.

20 167. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 166, en el que la secuencia xiii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 750, SEQ ID NO: 771, SEQ ID NO: 781 y SEQ ID NO: 783.

168. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 167, en el que la secuencia xiii) se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 729 y SEQ ID NO: 781.

169. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 168, en el que la secuencia xiii) es la SEQ ID NO: 707.

25 170. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior, que sea capaz de unirse a FcRn a pH 6,0 de manera que el valor de K_D de la interacción sea como máximo 1×10^{-6} M, como máximo 1×10^{-7} M, como máximo 1×10^{-8} M, como máximo 1×10^{-9} M, como máximo 1×10^{-10} M.

30 171. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior, en el que el valor de K_D de la interacción entre el polipéptido de unión a FcRn y FcRn a pH 7,4 es mayor que el valor de K_D de dicha interacción a pH 6,0, tal como al menos 2 veces mayor, tal como al menos 5 veces mayor, tal como al menos 10 veces mayor, tal como al menos 50 veces mayor, tal como al menos 100 veces mayor que el valor de K_D de dicha interacción a pH 6,0.

172. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior, en el que el valor de K_D de dicha interacción a pH 7,4 es al menos 1×10^{-8} M, tal como al menos 1×10^{-7} M, tal como al menos 1×10^{-6} M, como por lo menos 1×10^{-5} M.

35 173. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1-170, en el que el valor de K_D de dicha interacción a pH 7,4 es igual o inferior al valor de K_D de dicha interacción a pH 6,0.

174. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 1-170, en el que el valor de K_D de dicha interacción a pH 7,4 es como máximo 1×10^{-6} M, tal como máximo 1×10^{-7} M, como máximo 1×10^{-8} M, como máximo 1×10^{-9} M, como máximo 1×10^{-10} M.

40 175. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior, que comprende al menos un aminoácido adicional en el extremo C y/o extremo N-terminal.

176. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 175, en el que dicha al menos una extensión de aminoácidos adicional mejora la producción, purificación, estabilización *in vivo* o *in vitro*, acoplamiento o detección del polipéptido.

45 177. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior en forma multimérica, que comprende al menos dos unidades monoméricas del polipéptido de unión a FcRn, cuyas secuencias de aminoácidos pueden ser iguales o diferentes.

178. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 177, en el que dichas unidades monoméricas del polipéptido de unión a FcRn están acopladas covalentemente entre sí.

179. El polipéptido de unión a FcRn según el punto 177, en el que las unidades monoméricas del polipéptido de unión a FcRn se expresan como una proteína de fusión.

50 180. El polipéptido de unión a FcRn según uno cualquiera de los puntos 177-179, en forma dimérica.

181. La proteína de fusión o conjugado que comprende
- un primer resto que consiste en un polipéptido de unión a FcRn según cualquier punto anterior; y
 - un segundo resto que consiste en un polipéptido que tiene una actividad biológica deseada.
- 5 182. La proteína de fusión o conjugado según el punto 181, en el que la semivida *in vivo* de dicha proteína de fusión o conjugado es más larga que la semivida *in vivo* del polipéptido que tiene una actividad biológica deseada *per se*.
183. La proteína de fusión o conjugado según uno cualquiera de los puntos 181-182, en el que dicha actividad biológica deseada es una actividad terapéutica.
184. La proteína de fusión o conjugado según uno cualquiera de los puntos 181-182, en el que dicha actividad biológica deseada es una actividad de unión a una diana seleccionada.
- 10 185. La proteína de fusión o conjugado según el punto 184, en el que dicha diana seleccionada es albúmina.
186. La proteína de fusión o conjugado según el punto 185, en el que dicha actividad de unión a la albúmina es proporcionada por el dominio de unión a la albúmina de la proteína G de estreptococos, o un derivado de los mismos.
- 15 187. La proteína de fusión o conjugado según uno cualquiera de los puntos 185-189, en el que dicha actividad de unión a la albúmina aumenta la semivida *in vivo* de la proteína de fusión o conjugado.
188. La proteína de fusión o conjugado según uno cualquiera de los puntos 181-182, en el que dicha actividad biológica deseada es una actividad enzimática.
189. La proteína de fusión o conjugado según uno cualquiera de los puntos 181-183, en el que el segundo resto que tiene una actividad biológica deseada es un polipéptido terapéuticamente activo.
- 20 190. La proteína de fusión o conjugado según uno cualquiera de los puntos 181-183 y 188-189, en el que el segundo resto que tiene una actividad biológica deseada se selecciona del grupo que consiste en enzimas, hormonas, factores de crecimiento, quimioquinas y citoquinas.
191. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado según cualquier punto anterior, que inhibe la unión de IgG a FcRn.
- 25 192. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado según el punto 191, en el que el valor de K_D de la interacción entre dicho polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado y FcRn es menor que el valor de K_D de la interacción entre IgG y FcRn.
193. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado según cualquier punto anterior, que comprende adicionalmente una etiqueta.
- 30 194. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado según el punto 193, en el que dicha etiqueta se selecciona del grupo que consiste en colorantes fluorescentes y metales, colorantes cromóforos, compuestos quimioluminiscentes y proteínas bioluminiscentes, enzimas, radionúclidos y partículas.
- 35 195. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado según cualquier punto anterior, que comprende un entorno quelante proporcionado por un quelante de poliaminopolicarboxilato conjugado con el polipéptido de unión a FcRn a través de un grupo tiol de un resto de cisteína o un grupo amina de un resto de lisina.
196. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado según el punto 195, en el que el quelante de poliaminopolicarboxilato es ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético o un derivado del mismo.
- 40 197. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado según el punto 196, en el que el derivado de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético es ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-tris-acético-10-maleimidoetilacetamida.
198. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado según el punto 195, en el que el quelante de poliaminopolicarboxilato es ácido 1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-triacético o un derivado del mismo.
199. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado según el punto 195, en el que el quelante de poliaminopolicarboxilato es ácido dietilentriaminopentaacético o derivados del mismo.
- 45 200. Un polinucleótido que codifica un polipéptido según uno cualquiera de los puntos 1-192.
201. Vector de expresión que comprende un polinucleótido según el punto 200.
202. Célula hospedadora que comprende un vector de expresión según el punto 201.

203. Método de producción de un polipéptido según uno cualquiera de los puntos 1-192, que comprende

- cultivar una célula hospedadora según el punto 202 en condiciones que permitan la expresión de dicho polipéptido a partir de dicho vector de expresión, y
- aislar dicho polipéptido.

5 204. Composición que comprende un polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado según uno cualquiera de los puntos 1-199 y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

205. Composición según el punto 204, que comprende además al menos un agente activo adicional.

10 206. Composición según cualquiera de los puntos 204-205, que está adaptada para administración por una ruta seleccionada del grupo que consiste en administración oral, administración intranasal, administración pulmonar, administración vaginal, administración rectal, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección intramuscular, inyección subcutánea e inyección intradérmica.

207. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado según uno cualquiera de los puntos 1-199 o composición según uno cualquiera de los puntos 204-206 para su uso como medicamento.

15 208. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión, conjugado o composición para su uso según el punto 207, en el que dicho medicamento está destinado para el tratamiento de una afección autoinmune.

20 209. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión, conjugado o composición para su uso según el punto 207 o 208, en el que dicho medicamento está destinado al tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis límbica autoinmune, trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunes asociados a infección por estreptococos (PANDAS), neuromiotonía (síndrome de Isaac), síndrome de Morvan, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, foliáceo, penfigoide bulloso, epidermólisis bullosa adquirida, penfigoide gestacional, penfigoide de la membrana mucosa, liquen escleroso, síndrome antifosfolípido, policondritis eritematosa, anemia autoinmune, púrpura trombocítica idiopática, enfermedad de Grave autoinmune, miocardiopatía dilatada, vasculitis, síndrome de Goodpasture, nefropatía membranosa idiopática, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

25 210. Método de tratamiento de un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente activa de un polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado según uno cualquiera de los puntos 1-199 o composición según cualquiera de los puntos 204- 206.

211. Método según el punto 210, para el tratamiento de una afección autoinmune.

30 212. Método según el punto 210 o 211, en el que dicho sujeto padece una afección seleccionada del grupo que consiste en miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis límbica autoinmune, trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunes asociados a infección por estreptococos (PANDAS), neuromiotonía (síndrome de Isaac), síndrome de Morvan, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, foliáceo, penfigoide bulloso, epidermólisis bullosa adquirida, penfigoide gestacional, penfigoide de la membrana mucosa, liquen escleroso, síndrome antifosfolípido, policondritis eritematosa, anemia autoinmune, púrpura trombocítica idiopática, enfermedad de Grave autoinmune, cardiomiopatía dilatada, vasculitis, síndrome de Goodpasture, nefropatía membranosa idiopática, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

35

REIVINDICACIONES

1. El polipéptido de unión a FcRn, que comprende un motivo *BM* de unión a FcRn, motivo que consiste en la secuencia de aminoácidos

EX₂ X₃ X₄ AX₆ X₇ EIR WLPNLX₁₆X₁₇ X₁₈ QR X₂₁ AFIX₂₅ X₂₆LX₂₈ X₂₉

- 5 en donde, independientemente entre sí,
- X₂ se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;
- X₃ se selecciona entre A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W e Y;
- X₄ se selecciona entre A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;
- X₆ se selecciona entre A, E, F, G, H, I, K, Q, R, S y V;
- 10 X₇ se selecciona entre A, F, H, K, N, Q, R, S y V;
- X₁₆ se selecciona entre N y T;
- X₁₇ se selecciona entre F, W e Y;
- X₁₈ se selecciona entre A, D, E y N;
- X₂₁ se selecciona entre A, S, V y W;
- 15 X₂₅ se selecciona entre D, E, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;
- X₂₆ se selecciona entre K y S;
- X₂₈ se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y; y
- X₂₉ se selecciona entre D y R.

20 2. El polipéptido de unión a FcRn según la reivindicación 1, en el que el *BM* consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada entre

i) EX₂ X₃ X₄ AX₆ HEIR WLPNLTX₁₇ X₁₈ QR X₂₁ AFIX₂₅ KLX₂₈ D

- en donde, independientemente entre sí,
- X₂ se selecciona entre A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V, W e Y;
- X₃ se selecciona entre A, D, E, G, H, K, L, M, N, Q, R, S, T, V e Y;
- 25 X₄ se selecciona entre A, D, E, F, G, I, K, L, N, Q, R, S, T, V e Y;
- X₆ se selecciona entre A, G, K, R, S y V;
- X₁₇ se selecciona entre F, W e Y;
- X₁₈ se selecciona entre A, D, E y N;
- X₂₁ se selecciona entre A, S, V y W;
- 30 X₂₅ se selecciona entre D, G, H, K, L, N, R, V y W;
- X₂₈ se selecciona entre A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T, W e Y;

y

ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 96 % de identidad con dicha secuencia.

35 3. El polipéptido de unión a FcRn según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la secuencia i) cumple al menos tres de las seis condiciones I-VI:

- I. X₆ se selecciona entre A, G, K y S, tal como en particular A;
- II. X₇ es H;
- III. X₁₇ se selecciona entre F e Y, tal como en particular F;

IV. X_{18} es D;

V. X_{21} se selecciona entre V y W, tal como en particular V;

VI. X_{25} se selecciona entre H y R, tal como en particular H.

5 4. El polipéptido de unión a FcRn según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la secuencia se
selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-353, tal como seleccionada del grupo que consiste en la SEQ
ID NO: 1-15, SEQ ID NO: 17 -140 y SEQ ID NO: 353, tal como seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID
NO: 1-2 y SEQ ID NO: 17-140, tal como seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-2, SEQ ID NO: 17-
92, SEQ ID NO: 94-103, SEQ ID NO: 105-125 y SEQ ID NO: 127-140 o seleccionadas del grupo que consiste en la
10 SEQ ID NO: 1-8, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 19-20, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO:
44, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75-77 y SEQ ID NO: 353, tales como
seleccionadas del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 41, SEQ ID
NO : 44, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 73 y SEQ ID NO: 75-77, tal como seleccionada del grupo que consiste en la
15 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 75 y SEQ ID NO: 77, tal como
seleccionado de gr que consiste en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 75, tal como que es la SEQ ID
NO: 1.

5. El polipéptido de unión a FcRn según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una secuencia
de aminoácidos seleccionada entre:

iii) K-[BM]-DPSQS $X_a X_b L L X_c$ EAKKL $X_d X_e X_f Q$;

donde

20 [BM] es un motivo de unión a FcRn como se define en la presente memoria, con la condición de que X_{29} sea D;

X_a se seleccione entre A y S;

X_b se seleccione entre N y E;

X_c se seleccione entre A, S y C;

X_d se seleccione entre E, N y S;

25 X_e se seleccione entre D, E y S;

X_f se seleccione entre A y S;

y

iv) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 93 % de identidad con una secuencia definida por iii);

30 dicha secuencia iii) se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-706, tal como
seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-368, SEQ ID NO: 370-493 y SEQ ID NO: 706, tal como
seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-355 y SEQ ID NO: 370-493, tal como seleccionada del
grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-355, SEQ ID NO: 370-445, SEQ ID NO: 447-456, SEQ ID NO: 458-478 y
SEQ ID NO: 480-493 o seleccionadas del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354-361, SEQ ID NO: 366, SEQ ID
35 NO: 372-373, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 381, SEQ ID NO: 394, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO:
423, SEQ ID NO: 426, SEQ ID NO: 428-430 y SEQ ID NO: 706, tal como seleccionada del grupo que consiste en la
SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 381, SEQ ID NO: 394, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 418, SEQ ID
NO: 426 y SEQ ID NO: 428-430, tales como seleccionadas del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 354, SEQ ID
NO: 376, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 428 y SEQ ID NO: 430, tal como seleccionado de la g
grupo compuesto por SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 376 y SEQ ID NO: 428, tal como que es la SEQ ID NO: 354.

40 6. El polipéptido de unión a FcRn según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una secuencia
de aminoácidos seleccionada entre:

xi) AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

en donde [BM] es un motivo de unión a FcRn como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4; y

xii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 94 % de identidad con la secuencia definida en xi);

45 dicha secuencia xi) se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1060-1062.

7. El polipéptido de unión a FcRn según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una secuencia
de aminoácidos seleccionada entre:

xiii) VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

en donde [BM] es un motivo de unión a FcRn como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4; y

xiv) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 94 % de identidad con la secuencia definida en xiii);

5 dicha secuencia xiii) se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707-1059, tal como seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707-721, SEQ ID NO: 723-846 y SEQ ID NO: 1059, tal como seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707-708 y SEQ ID NO: 723-846, tal como seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707-708, SEQ ID NO: 723-798, SEQ ID NO: 800-809, SEQ ID NO: 811-831 y SEQ ID NO: 833-846 o seleccionadas del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707-714, SEQ ID NO: 719, SEQ ID NO: 725-726, SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 747, SEQ ID NO: 750, SEQ ID NO: 771, SEQ ID NO: 776, SEQ ID NO: 779, SEQ ID NO: 781-783 y SEQ ID NO: 1059, tal como seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 747, SEQ ID NO: 750, SEQ ID NO: 771, SEQ ID NO: 779 y SEQ ID NO: 781-783, tales como seleccionadas del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 729, SEQ ID NO: 750, SEQ ID NO: 771, SEQ ID NO: 781 y SEQ ID NO: 783, tal como seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 729 y SEQ ID NO: 781, tal como que es la SEQ ID NO: 707.

15 8. El polipéptido de unión a FcRn según cualquier reivindicación anterior,

- que es capaz de unirse a FcRn a pH 6,0 de manera que el valor K_D de la interacción sea como máximo 1×10^{-6} M, como máximo 1×10^{-7} M, como máximo 1×10^{-8} M, como máximo 1×10^{-9} M, como máximo 1×10^{-10} M; y/o

20 - en el que el valor de K_D de la interacción entre el polipéptido de unión a FcRn y FcRn a pH 7,4 es mayor que el valor de K_D de dicha interacción a pH 6,0, tal como al menos 2 veces mayor, tal como al menos 5 veces mayor, tal como al menos 10 veces mayor, tal como al menos 50 veces mayor, tal como al menos 100 veces mayor que el valor de K_D de dicha interacción a pH 6,0; y/o

- en el que el valor de K_D de la interacción entre el polipéptido de unión a FcRn y FcRn a pH 7,4 es al menos 1×10^{-8} M, tal como al menos 1×10^{-7} M, tal como al menos 1×10^{-6} M, tal como al menos 1×10^{-5} M; y/o

25 - en el que el valor de K_D de la interacción entre el polipéptido de unión a FcRn y FcRn a pH 7,4 es como máximo 1×10^{-6} M, como máximo 1×10^{-7} M, como máximo 1×10^{-8} M, como máximo 1×10^{-9} M, como máximo 1×10^{-10} M.

9. Proteína de fusión o conjugado que comprende

- un primer resto que consiste en un polipéptido de unión a FcRn según cualquier reivindicación anterior; y

- un segundo resto que consiste en un polipéptido que tiene una actividad biológica deseada.

30 10. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que inhibe la unión de IgG a FcRn.

11. Un polinucleótido que codifica un polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

12. Composición que comprende un polipéptido de unión a FcRn, una proteína de fusión o un conjugado según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 13. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión o conjugado según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o composición según la reivindicación 12 para su uso como medicamento.

14. Un polipéptido de unión a FcRn, una proteína de fusión, un conjugado o una composición para su uso según la reivindicación 13, en el que dicho medicamento está destinado al tratamiento de una afección autoinmune.

40 15. El polipéptido de unión a FcRn, proteína de fusión, conjugado o composición para su uso según la reivindicación 13 o 14, en el que dicho medicamento está destinado al tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis límbica autoinmune, trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunes asociados a infección por estreptococos (PANDAS), neuromiotonía (síndrome de Isaac), síndrome de Morvan, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, foliáceo, penfigoide buloso, epidermolísis bullosa adquirida, penfigoide gestacional, penfigoide de la membrana mucosa, liquen escleroso, síndrome antifosfolípido, policondritis eritematosa, anemia autoinmune, púrpura trombocítica idiopática, enfermedad de Grave autoinmune, miocardiopatía dilatada, vasculitis, síndrome de Goodpasture, nefropatía membranosa idiopática, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

45

Figura 1A

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
BM07918	EQDAAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLAD	SEQ ID NO:1
BM10193	EWMRAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLED	SEQ ID NO:2
BM10109	EANTAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIRKLWD	SEQ ID NO:3
BM07960	EFESAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLSD	SEQ ID NO:4
BM10140	ERSAAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLTD	SEQ ID NO:5
BM07930	ESDSAVHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLLD	SEQ ID NO:6
BM10183	EADNAGHEIRWLPNLTWAQRWAFIHKLLD	SEQ ID NO:7
BM10111	EDDTAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLYD	SEQ ID NO:8
BM10129	EQHDAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIRKLHD	SEQ ID NO:9
BM10141	ENQGAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIRKLQD	SEQ ID NO:10
BM10156	ERTQASHEIRWLPNLTFFDQRFVAFINKLRD	SEQ ID NO:11
BM10127	ERKDAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKKLED	SEQ ID NO:12
BM07909	ERQEAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLLD	SEQ ID NO:13
BM10152	EEDVAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIDKLLD	SEQ ID NO:14
BM10145	ENQDAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLND	SEQ ID NO:15
BM10161	ESGYAVHEIRWLPNLTFFDQRFVAFINKLQD	SEQ ID NO:16
BM13573	ESKDAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:17
BM13574	EKKEAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:18
BM13577	EWHQAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:19
BM13578	EWTDAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:20
BM13579	EISAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:21
BM13581	EQQAAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:22
BM13583	ELEKAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:23
BM13585	EYLDAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:24
BM13586	ELKDAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:25
BM13587	EHVDAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:26
BM13588	EYAAAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:27
BM13592	EVDIAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:28

Figura 1B

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
BM13594	EIDEAKHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:29
BM13596	ELRQAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:30
BM13597	ELQSAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLKD	SEQ ID NO:31
BM13598	ELEKAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:32
BM13600	EAHEAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:33
BM13604	ELQAAASHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:34
BM13605	EIESAKHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLND	SEQ ID NO:35
BM13609	EWKVAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:36
BM13611	EWKAAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:37
BM13612	EIDLAKHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:38
BM13613	ELEAARHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLND	SEQ ID NO:39
BM13615	EAAATAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:40
BM13616	EWQQAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:41
BM13617	EADQAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIRKLRD	SEQ ID NO:42
BM13620	EQSKAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:43
BM13621	EADAAAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:44
BM13622	EFMDAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:45
BM13624	ESKQAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:46
BM13625	EVSDAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:47
BM13626	EADSASHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:48
BM13627	ELMEAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:49
BM13628	ELNTAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLKD	SEQ ID NO:50
BM13629	EVHEAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:51
BM13633	ESTAAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:52
BM13634	EWYNAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:53
BM13635	EWNDAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:54
BM13637	EVEVAKHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:55
BM13638	EFNFAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:56

Figura 1C

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
BM1 3639	EHDSAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 57
BM1 3640	EWMDAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 58
BM1 3641	EFSAAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 59
BM1 3644	ELNSAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 60
BM1 3645	EVDTAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 61
BM1 3648	ESQIAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 62
BM1 3651	EVSAAASHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 63
BM1 3652	EDQDAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 64
BM1 3654	ELEAAKHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 65
BM1 3655	ESKRAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 66
BM1 3656	EYVKAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 67
BM1 3657	EFSRAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 68
BM1 3659	EWQFAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 69
BM1 3663	EWQIAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 70
BM1 3664	ELQEAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 71
BM1 3667	EYRAAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 72
BM1 3669	ELASAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 73
BM1 3672	EVQSASHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 74
BM1 3674	EIEDAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 75
BM1 3675	ENQAAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 76
BM1 3676	EATSAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 77
BM1 3678	EDEQAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 78
BM1 3684	EQNQAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 79
BM1 3688	EYTSAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 80
BM1 3691	EWDAAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 81
BM1 3692	EEMQAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 82
BM1 3694	ELSDAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 83
BM1 3695	EIDAAKHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 84

Figura 1D

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
BM13697	EAERAGHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:85
BM13706	EEDSAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLKD	SEQ ID NO:86
BM13708	EQKAAGHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:87
BM13710	EWDQAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:88
BM13711	EAKAAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:89
BM13714	ELSEAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLKD	SEQ ID NO:90
BM13716	ETEAAKHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLDD	SEQ ID NO:91
BM13719	EAKSAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:92
BM13720	EQSAAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLND	SEQ ID NO:93
BM13721	EKERAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:94
BM13725	EWDEAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLKD	SEQ ID NO:95
BM13727	EEKDAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:96
BM13728	EIENAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIWKLRD	SEQ ID NO:97
BM13732	ETKEAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLWD	SEQ ID NO:98
BM13735	ELEAAKHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLND	SEQ ID NO:99
BM13736	EWAEAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:100
BM13740	ESQEAGHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:101
BM13742	ELSTAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:102
BM13747	EIEEAGHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:103
BM13749	ELQTASHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:104
BM13750	EQDAAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:105
BM13751	ESASAGHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:106
BM13752	EVAKASHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:107
BM13758	EVQEAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLWD	SEQ ID NO:108
BM13759	ESYEAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:109
BM13760	ETAEEAGHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:110
BM13761	ELEEEAAHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:111
BM13771	EAAAAGHEIRWLPNLTFFDQVRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:112

Figura 1E

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
BM1 3773	EYVDAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:113
BM1 3776	EIQEAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:114
BM1 3777	ESATAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:115
BM1 3780	EWMSAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:116
BM1 3782	EREQASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:117
BM1 3783	EIEQAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:118
BM1 3786	EHNAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:119
BM1 3792	EIEVAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:120
BM1 3796	ERAEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:121
BM1 3799	ESELAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:122
BM1 3806	EYRAAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:123
BM1 3808	ETANAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:124
BM1 3811	EWYEAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:125
BM1 3812	EEQEAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:126
BM1 3823	EHDDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:127
BM1 3824	EWYSAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:128
BM1 3838	EISDAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:129
BM1 3840	EYTTAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:130
BM1 3842	EISQAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:131
BM1 3845	ENDDAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:132
BM1 3846	ESEIAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:133
BM1 3848	EQADAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:134
BM1 3849	ETESAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:135
BM1 3860	EISDAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:136
BM1 3865	EHLNAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:137
BM1 3866	EWLDAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:138
BM1 3875	ENAAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:139
BM1 3879	EAEIAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:140

Figura 1F

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
BM1 3480	EVTDAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIEKLD	SEQ ID NO:141
BM1 3481	ELDSASHEIRWLPNLTFFDQRVAFINKLLD	SEQ ID NO:142
BM1 3482	EINLAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIEKLD	SEQ ID NO:143
BM1 3483	ESEVAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLS	SEQ ID NO:144
BM1 3484	ESAEAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLQD	SEQ ID NO:145
BM1 3485	EYSNAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIDKLS	SEQ ID NO:146
BM1 3487	ETNNAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFI IKLRD	SEQ ID NO:147
BM1 3488	EVEFAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLND	SEQ ID NO:148
BM1 3489	EVELAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIEKLD	SEQ ID NO:149
BM1 3490	EVLKASHEIRWLPNLTFFDQRVAFITKLQD	SEQ ID NO:150
BM1 3491	EIANAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLD	SEQ ID NO:151
BM1 3493	EYMKAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIVKLRD	SEQ ID NO:152
BM1 3495	EHANAQHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLQD	SEQ ID NO:153
BM1 3496	EVDIASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIWKLRD	SEQ ID NO:154
BM1 3497	EEVFAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIVKLRD	SEQ ID NO:155
BM1 3499	EFNTAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFINKLDD	SEQ ID NO:156
BM1 3501	EVDVAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLD	SEQ ID NO:157
BM1 3502	EWSLAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIVKLRD	SEQ ID NO:158
BM1 3503	ELDDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIQKLQD	SEQ ID NO:159
BM1 3505	ERHEAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLD	SEQ ID NO:160
BM1 3506	EISDAIHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLQD	SEQ ID NO:161
BM1 3507	EWETAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIVKLS	SEQ ID NO:162
BM1 3508	ERYWASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLND	SEQ ID NO:163
BM1 3512	EIDWAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLD	SEQ ID NO:164
BM1 3515	EQSKAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLKD	SEQ ID NO:165
BM1 3518	EIEAAQHEIRWLPNLTFFDQRVAFINKLRD	SEQ ID NO:166
BM1 3519	EHEQAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLD	SEQ ID NO:167
BM1 3520	EAEQAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFINKLQD	SEQ ID NO:168

Figura 1G

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
BM1 3522	EVYAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLWD	SEQ ID NO:169
BM1 3525	EYSAAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIEKLRD	SEQ ID NO:170
BM1 3561	ELATASHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:171
BM1 3572	EYRVAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIQKLRD	SEQ ID NO:172
BM1 3575	EVVSAKHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:173
BM1 3576	ESAQAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIRKLRD	SEQ ID NO:174
BM1 3584	EYSAAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:175
BM1 3589	EQKEAAAEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:176
BM1 3590	EAAIAGKEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:177
BM1 3591	EISKAKHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:178
BM1 3593	ESVAAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIWKLRD	SEQ ID NO:179
BM1 3595	EIQQAKHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:180
BM1 3599	EITSAKHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:181
BM1 3601	EQDVAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIRKLRD	SEQ ID NO:182
BM1 3603	ELERAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFINKLKD	SEQ ID NO:183
BM1 3607	ENQLAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:184
BM1 3608	EISQAKHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:185
BM1 3610	EIANASHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIYKLRD	SEQ ID NO:186
BM1 3614	EWQAAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIRKLRD	SEQ ID NO:187
BM1 3618	ERKDAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIRKLRD	SEQ ID NO:188
BM1 3619	EITQAKHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:189
BM1 3623	EFIQAGHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:190
BM1 3630	EWNTASHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:191
BM1 3631	EKFVAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLKD	SEQ ID NO:192
BM1 3632	EADSAGAEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:193
BM1 3636	ESSVAAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:194
BM1 3642	EVDLAGREIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:195
BM1 3643	EQERAAAHEIRWLPNLTFFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:196

Figura 1H

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
BM1 3646	EIWQAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 197
BM1 3647	ELNQAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLED	SEQ ID NO: 198
BM1 3649	ELQQASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 199
BM1 3650	EINQAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 200
BM1 3653	ELVLAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 201
BM1 3658	ELTSAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 202
BM1 3661	EWNAAREIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 203
BM1 3662	EILHAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 204
BM1 3665	EVLTAKEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLND	SEQ ID NO: 205
BM1 3666	ENSKAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLAD	SEQ ID NO: 206
BM1 3668	EVMTAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 207
BM1 3671	EARDAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLSD	SEQ ID NO: 208
BM1 3673	ERSKAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLK	SEQ ID NO: 209
BM1 3677	EIYSAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 210
BM1 3679	EVQSAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 211
BM1 3680	ETLEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLK	SEQ ID NO: 212
BM1 3681	EQMRAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO: 213
BM1 3685	ENKNAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 214
BM1 3687	ETESAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLTD	SEQ ID NO: 215
BM1 3689	ETVQAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 216
BM1 3693	EIASAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 217
BM1 3698	EVMDAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 218
BM1 3699	ETDAAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 219
BM1 3701	ELQIAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 220
BM1 3702	EWKDAQHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 221
BM1 3703	ERDSAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO: 222
BM1 3704	EIAAAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 223
BM1 3707	ESVKAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 224

Figura 1I

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
BM13709	ENERAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 225
BM13712	EYKRAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO: 226
BM13713	EVRAASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 227
BM13717	EDKRAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO: 228
BM13718	ESEKAGKEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO: 229
BM13722	EINRAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 230
BM13724	ETQQASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 231
BM13729	ENQSAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO: 232
BM13730	EAKQASHEIRWLPNLTFDQRVAFIVKLRD	SEQ ID NO: 233
BM13731	EAAQAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 234
BM13733	EVQYASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 235
BM13734	ELRNAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 236
BM13737	EQRAAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 237
BM13739	EASEAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 238
BM13741	ESVIAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 239
BM13744	EILRAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 240
BM13746	ESKTAASHEIRWLPNLTFDQRVAFIQKLRD	SEQ ID NO: 241
BM13748	ELAEASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLFD	SEQ ID NO: 242
BM13753	EATTAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 243
BM13754	EIENAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 244
BM13755	EAKDAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO: 245
BM13757	ERLEAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 246
BM13762	EQMEAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 247
BM13763	EVKTASHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO: 248
BM13764	ESFEASHEIRWLPNLTFDQRVAFIQKLRD	SEQ ID NO: 249
BM13765	EIKSAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 250
BM13766	EIKNAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 251
BM13768	ELQEAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO: 252

Figura 1J

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
BM1 3769	ERQNAAEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:253
BM1 3770	EVLQAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO:254
BM1 3772	EANVASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:255
BM1 3774	ELDAAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO:256
BM1 3775	ETASAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLND	SEQ ID NO:257
BM1 3778	EWKQAASEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:258
BM1 3779	ETASASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQD	SEQ ID NO:259
BM1 3781	ESIVAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:260
BM1 3784	EIKQAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO:261
BM1 3785	EQATASHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:262
BM1 3787	ELNAAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO:263
BM1 3788	EVKRAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:264
BM1 3789	ESRNAAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQD	SEQ ID NO:265
BM1 3791	ESITASAEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:266
BM1 3793	EAATAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQD	SEQ ID NO:267
BM1 3794	EYAAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO:268
BM1 3795	EISRAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLDD	SEQ ID NO:269
BM1 3798	EYVTAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:270
BM1 3800	EHIDAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:271
BM1 3801	EILQAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLND	SEQ ID NO:272
BM1 3802	ENSQLAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLND	SEQ ID NO:273
BM1 3803	EYRVAKEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:274
BM1 3804	EIYNAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:275
BM1 3805	ESNEAAAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:276
BM1 3809	ESQLAAAEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:277
BM1 3810	ELKEAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQD	SEQ ID NO:278
BM1 3813	ETRVASVEIRWLPNLTFDQRVAFIQKLLND	SEQ ID NO:279
BM1 3818	ELRTAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLLND	SEQ ID NO:280

Figura 1K

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
BM13820	EKTYAHFEIRWLPNLTFFDQRVAFISKLWD	SEQ ID NO:281
BM13821	EEAQASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:282
BM13822	EITSAASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:283
BM13825	EVKTASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLKD	SEQ ID NO:284
BM13826	ETKVAASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:285
BM13829	EDLVAQHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:286
BM13830	ETQTAFNEIRWLPNLTFFDQRAAFILKLWD	SEQ ID NO:287
BM13831	EIKDAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:288
BM13836	EYKEAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIVKLRD	SEQ ID NO:289
BM13839	EAALAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLKD	SEQ ID NO:290
BM13843	EQERAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:291
BM13844	EWFDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:292
BM13847	EIQAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLDD	SEQ ID NO:293
BM13850	ELTNAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLDD	SEQ ID NO:294
BM13851	EIQAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLDD	SEQ ID NO:295
BM13854	EIHDAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLQD	SEQ ID NO:296
BM13869	EVKIASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:297
BM13870	EQHSAASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:298
BM13872	EVFAASAEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:299
BM13874	ETDLAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:300
BM13877	EANFAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRD	SEQ ID NO:301
BM13878	EFETAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFITKLWD	SEQ ID NO:302
BM13880	EVNLAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLDD	SEQ ID NO:303
BM13881	EADTAASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIYKLRD	SEQ ID NO:304
BM13882	EFVDAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIQKLRD	SEQ ID NO:305
BM13883	EDHKAASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO:306
BM13884	ETVDAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLAD	SEQ ID NO:307
BM13885	ESQRAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFITKLRD	SEQ ID NO:308

Figura 1L

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
BM13886	EMSSAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLQD	SEQ ID NO:309
BM13887	EVAVAGHEIRWLPNLTVDQRFVAFIVKLRD	SEQ ID NO:310
BM13888	ESAEAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFIEKLRD	SEQ ID NO:311
BM13889	EAVAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLND	SEQ ID NO:312
BM13890	EFQIAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFINKLRD	SEQ ID NO:313
BM13891	ELMVAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:314
BM13892	EYDAAHEIRWLPNLTVDQRFVAFILKLRD	SEQ ID NO:315
BM13893	EVLEAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:316
BM13894	ESTAAASHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:317
BM13895	EVAEAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFISKLRD	SEQ ID NO:318
BM13896	EQAKAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLND	SEQ ID NO:319
BM13897	ERDDAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIEKLRD	SEQ ID NO:320
BM13898	EAKDASHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:321
BM13899	EASSAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIQKLRD	SEQ ID NO:322
BM13900	EWMEASHEIRWLPNLTVDQRFVAFIVKLRD	SEQ ID NO:323
BM13901	EQKNAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIEKLRD	SEQ ID NO:324
BM13902	EIENAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:325
BM13903	EVNRASHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:326
BM13904	ERLLAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFINKLRD	SEQ ID NO:327
BM13906	EVSTAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFIRKLRD	SEQ ID NO:328
BM13907	EKEVAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:329
BM13908	ESERASHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:330
BM13909	EWNEAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:331
BM13910	ENVDAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRD	SEQ ID NO:332
BM13911	EADAASHEIRWLPNLTFDQRFVAFIRKLRD	SEQ ID NO:333
BM13912	ELESASHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLID	SEQ ID NO:334
BM13913	EEQLAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIRKLRD	SEQ ID NO:335
BM13914	EFELAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLDD	SEQ ID NO:336

Figura 1M

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
BM13915	EAFVAQHEIRWLPNLTFDQQRVAFIVKLRD	SEQ ID NO: 337
BM13916	EALKASHEIRWLPNLTFDQQRVAFINKLRD	SEQ ID NO: 338
BM13917	ELERAGHEIRWLPNLTFDQQRVAFIKKLRD	SEQ ID NO: 339
BM13918	EVEWAKHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 340
BM13919	EKASQAHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 341
BM13920	ETEIAKHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 342
BM13921	EVNLAHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 343
BM13922	EAEAAHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 344
BM13923	ETDRAKHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 345
BM13925	EFAQAGHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 346
BM13926	ETDEASHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 347
BM13927	ENADAGHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 348
BM13928	ESTQAAHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 349
BM13929	EQALAAHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 350
BM13930	EHAASHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 351
BM13932	EVDNAGHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRD	SEQ ID NO: 352
BM13993	EAGRAAHEIRWLPNLTWDQQRVAFIWKLRD	SEQ ID NO: 353
PP07918	KEQDAAAHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRDSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 354
PP10193	KEWMRAAHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRDSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 355
PP10109	KEANTAHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRDSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 356
PP07960	KEFESAAHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRDSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 357
PP10140	KERSAAAHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRDSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 358
PP07930	KESDSAVHEIRWLPNLTFDQQRVAFIHKLRDSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 359
PP10183	KEADNAGHEIRWLPNLTWAQQRVAFIHKLRDSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 360
PP10111	KEDDTAAHEIRWLPNLTYEQRVAFIHKLRDSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 361
PP10129	KEQHDAHEIRWLPNLTVDQQRVAFIHKLRDSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 362
PP10141	KENQGAHEIRWLPNLTWDQQRVAFIHKLRDSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 363
PP10156	KERTQASHEIRWLPNLTVDQQRVAFIHKLRDSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 364

Figura 1N

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
PP10127	KERKDAGHEIRWLPNLTFFDQRSAFIKKLEDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 365
PP07909	KERQEAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIVKLLDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 366
PP10152	KEEDVAAHEIRWLPNLTFFNQRAAFIDKLLDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 367
PP10145	KENQDAHEIRWLPNLTFFDQRVAFI GKLNDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 368
PP10161	KESGYAVHEIRWLPNLTFFDQRVAFINKIQDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 369
PP13573	KESKDAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 370
PP13574	KEKKEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 371
PP13577	KEWHQAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 372
PP13578	KEWTDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 373
PP13579	KEISAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 374
PP13581	KEQAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 375
PP13583	KELEKAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 376
PP13585	KEYLDAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 377
PP13586	KELKDAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 378
PP13587	KEHVDAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 379
PP13588	KEYAAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 380
PP13592	KEVDIAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 381
PP13594	KEIDEAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 382
PP13596	KELRQAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 383
PP13597	KELOSAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 384
PP13598	KELEKAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 385
PP13600	KEAHEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 386
PP13604	KELOAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 387
PP13605	KEIESAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 388
PP13609	KEWKVAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 389
PP13611	KEWKAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 390
PP13612	KEIDLAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 391
PP13613	KELEAARHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 392

Figura 10

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
PP13615	KEAATAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 393
PP13616	KEWQQAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 394
PP13617	KEADQAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 395
PP13620	KEQSKAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 396
PP13621	KEADAAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 397
PP13622	KEFMDAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 398
PP13624	KEKQAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 399
PP13625	KEVSDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 400
PP13626	KEADSASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 401
PP13627	KELMEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 402
PP13628	KELNTAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 403
PP13629	KEVHEAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 404
PP13633	KESTAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 405
PP13634	KEWYNAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 406
PP13635	KEWMDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 407
PP13637	KEVEVAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 408
PP13638	KEFNFAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 409
PP13639	KEHDSAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 410
PP13640	KEWMDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 411
PP13641	KEFSAAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 412
PP13644	KELNSAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 413
PP13645	KEVDTAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 414
PP13648	KEKQIAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 415
PP13651	KEVSAASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 416
PP13652	KEDQDAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 417
PP13654	KELEAAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 418
PP13655	KEKRAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 419
PP13656	KEYVKAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQ	SEQ ID NO: 420

Figura 1P

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
PP13657	KEFSRAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 421
PP13659	KEWFAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 422
PP13663	KEWQIAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 423
PP13664	KEIQEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 424
PP13667	KEYRAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 425
PP13669	KELASAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 426
PP13672	KEVQSASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 427
PP13674	KEIEDAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 428
PP13675	KENQAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 429
PP13676	KEATSAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 430
PP13678	KEDEQAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 431
PP13684	KEQNOAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 432
PP13688	KEYTSAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 433
PP13691	KEWDAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 434
PP13692	KEEMQAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 435
PP13694	KELSDAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 436
PP13695	KEIDAAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 437
PP13697	KEAERAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 438
PP13706	KEEDSAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 439
PP13708	KEQKAAAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 440
PP13710	KEWDOAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 441
PP13711	KEAKAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 442
PP13714	KELSEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 443
PP13716	KETEAAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 444
PP13719	KEAKSAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 445
PP13720	KEQSAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 446
PP13721	KEKERAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 447
PP13725	KEWDEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 448

Figura 1Q

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
PP13727	KEEKDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 449
PP13728	KEIENAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIWKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 450
PP13732	KETKEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLWDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 451
PP13735	KELEAAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLNDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 452
PP13736	KEMAEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 453
PP13740	KESQEAAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 454
PP13742	KELSTAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 455
PP13747	KEIEEAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 456
PP13749	KELOQTASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 457
PP13750	KEQDSAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 458
PP13751	KESASAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 459
PP13752	KEVAKASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 460
PP13758	KEVQEAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLWDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 461
PP13759	KESYEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 462
PP13760	KETAEAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 463
PP13761	KELEEAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 464
PP13771	KEAAAAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 465
PP13773	KEYVDAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 466
PP13776	KEIQEAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 467
PP13777	KESATAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 468
PP13780	KEWMSAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 469
PP13782	KEREQASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 470
PP13783	KEIEQAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 471
PP13786	KEHNAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 472
PP13792	KEIEVAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 473
PP13796	KERAEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 474
PP13799	KESELAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIWKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 475
PP13806	KEYRAAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 476

Figura 1R

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
PP13808	KETANAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 477
PP13811	KEWYEAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 478
PP13812	KEEQEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLWDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 479
PP13823	KEHDDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 480
PP13824	KEWYSAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 481
PP13838	KEISDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 482
PP13840	KEYTTAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 483
PP13842	KEISQAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 484
PP13845	KENDDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 485
PP13846	KESEIAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 486
PP13848	KEQADAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 487
PP13849	KETESAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 488
PP13860	KEISDAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 489
PP13865	KEHLNAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 490
PP13866	KEWLDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 491
PP13875	KENAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 492
PP13879	KEAELAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 493
PP13480	KEVTDAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIEKLLKDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 494
PP13481	KELDASAHEIRWLPNLTFFDQRVAFINKLLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 495
PP13482	KEINLAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIEKLNDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 496
PP13483	KESEVAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLSDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 497
PP13484	KESAEAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLQDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 498
PP13485	KEYSNAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIDKLSDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 499
PP13487	KETNNAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFI KLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 500
PP13488	KEVEFAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLNDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 501
PP13489	KEVELAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIEKHLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 502
PP13490	KEVLKASHEIRWLPNLTFFDQRVAFITKLQDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 503
PP13491	KEIANAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 504

Figura 1S

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
PP13493	KEYMKAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:505
PP13495	KEHANAQHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLQDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:506
PP13496	KEVDIASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIWKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:507
PP13497	KEEVFAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:508
PP13499	KEFNATAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFINKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:509
PP13501	KEVDVAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLNDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:510
PP13502	KEWSLAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:511
PP13503	KELDAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIQKLDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:512
PP13505	KERHEAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLNDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:513
PP13506	KEISDAIHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLQDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:514
PP13507	KEWETAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIVKLSDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:515
PP13508	KERYWASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLNDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:516
PP13512	KEIDWAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:517
PP13515	KEQSKAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:518
PP13518	KEIEAAQHEIRWLPNLTFFDQQRVAFINKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:519
PP13519	KEHEQAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLVDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:520
PP13520	KEAEQAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFINKLQDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:521
PP13522	KEVDYAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLWDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:522
PP13525	KEYSAAAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIEKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:523
PP13561	KELATASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:524
PP13572	KEYRVAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIQKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:525
PP13575	KEVVSAAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:526
PP13576	KEQAQAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:527
PP13584	KEYSAAAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:528
PP13589	KEQKEFAAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:529
PP13590	KEAAIAGKEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:530
PP13591	KEISKAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:531
PP13593	KEVVAAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIWKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:532

Figura 1T

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
PP13595	KEIQAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 533
PP13599	KEITSAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 534
PP13601	KEQVAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 535
PP13603	KELEPAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFINKLKDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 536
PP13607	KENQLAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 537
PP13608	KEISQAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 538
PP13610	KEIANASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIYKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 539
PP13614	KEWQAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 540
PP13618	KEPKDAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 541
PP13619	KEITQAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 542
PP13623	KEFIQAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 543
PP13630	KEWNTASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 544
PP13631	KEKFVAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLKDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 545
PP13632	KEADSAGAEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 546
PP13636	KESSVAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 547
PP13642	KEVDLAGREIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 548
PP13643	KEQERAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 549
PP13646	KEIWQAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 550
PP13647	KELNQAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLEDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 551
PP13649	KELOQASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 552
PP13650	KEINQAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 553
PP13653	KELVLAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 554
PP13658	KELTSAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 555
PP13661	KEWNAAREIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 556
PP13662	KEILHAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 557
PP13665	KEVLTAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLNDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 558
PP13666	KENSKAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLADDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 559
PP13668	KEVMTAKHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLDDDPQSSELSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 560

Figura 1U

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
PP13671	KEARDAAEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLSDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 561
PP13673	KERSKAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLKDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 562
PP13677	KEIYSAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 563
PP13679	KEVQSAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 564
PP13680	KETLEAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 565
PP13681	KEQMPRAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 566
PP13685	KENKNAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 567
PP13687	KETESAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLTDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 568
PP13689	KEVQAQAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 569
PP13693	KEIASAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 570
PP13698	KEVMDAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 571
PP13699	KETDAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 572
PP13701	KELOIAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 573
PP13702	KEWKDAAQEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 574
PP13703	KERDSAHAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 575
PP13704	KEIAAAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 576
PP13707	KEVSKAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 577
PP13709	KENERAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 578
PP13712	KEYKRAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 579
PP13713	KEVRAASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 580
PP13717	KEDKRAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 581
PP13718	KESEKAGKEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 582
PP13722	KEINRAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 583
PP13724	KEVTOQASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 584
PP13729	KENQSAHAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 585
PP13730	KEAKQASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 586
PP13731	KEAAQAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 587
PP13733	KEVQYASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 588

Figura 1V

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
PP13734	KELRNAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:589
PP13737	KEQRAAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:590
PP13739	KEASEAAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:591
PP13741	KESVIAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:592
PP13744	KEILRAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:593
PP13746	KESKTAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIQKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:594
PP13748	KEIAEASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLFDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:595
PP13753	KEATTAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:596
PP13754	KEIENAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:597
PP13755	KEAKDAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:598
PP13757	KERLEAAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:599
PP13762	KEQMEAAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:600
PP13763	KEVKTASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:601
PP13764	KESFEASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIQKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:602
PP13765	KEIKSAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:603
PP13766	KEIKNAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:604
PP13768	KELOEAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:605
PP13769	KERQNAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:606
PP13770	KEVLQAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:607
PP13772	KEANVASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:608
PP13774	KELDAAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:609
PP13775	KETASAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:610
PP13778	KEWKQAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:611
PP13779	KETASASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:612
PP13781	KESIVAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:613
PP13784	KEIKQAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:614
PP13785	KEQATASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:615
PP13787	KELNAAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO:616

Figura 1x

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
PP13788	KEVKRAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 617
PP13789	KESRNAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLQDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 618
PP13791	KESITASAEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 619
PP13793	KEAATAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLQDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 620
PP13794	KEVYAAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 621
PP13795	KEISRAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 622
PP13798	KEYVTAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 623
PP13800	KEHIDAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 624
PP13801	KEILQAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLNDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 625
PP13802	KENSQAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLNDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 626
PP13803	KEYRVAAKEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 627
PP13804	KEIYNAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 628
PP13805	KESEAAAAEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 629
PP13809	KESQLAAAEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 630
PP13810	KELKEAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLQDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 631
PP13813	KETRVASVEIRWLPNLTFFDQQRVAFIQKLNDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 632
PP13818	KELRATAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLNDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 633
PP13820	KEKTYAHFEIRWLPNLTFFDQQRVAFISKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 634
PP13821	KEEAQASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 635
PP13822	KEITSAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 636
PP13825	KEVKTASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLKDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 637
PP13826	KETKVAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 638
PP13829	KEDLVAQHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 639
PP13830	KETQTAFNEIRWLPNLTFFDQQRVAFILKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 640
PP13831	KEIKDAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 641
PP13836	KEYKEAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIVKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 642
PP13839	KEAALAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLKDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 643
PP13843	KEQERAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 644

Figura 1Y

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
PP13844	KEWFDAAEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 645
PP13847	KEIIQAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 646
PP13850	KELTNAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 647
PP13851	KEIQLAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 648
PP13854	KEIHDAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 649
PP13869	KEVKIASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 650
PP13870	KEQHSAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 651
PP13872	KEVFAASAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 652
PP13874	KETDLAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 653
PP13877	KEANFAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 654
PP13878	KEFETAGHEIRWLPNLTFDQRVAFITKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 655
PP13880	KEVNLAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 656
PP13881	KEADTAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIYKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 657
PP13882	KEFVDAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIQKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 658
PP13883	KEDHKAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 659
PP13884	KEITVDAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 660
PP13885	KESQRAGHEIRWLPNLTFDQRVAFITKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 661
PP13886	KEWSSAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 662
PP13887	KEVAVAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 663
PP13888	KESAEAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIEKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 664
PP13889	KEAVAAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 665
PP13890	KEFQIAGHEIRWLPNLTFDQRVAFINKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 666
PP13891	KELMVAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 667
PP13892	KEYDSAHEIRWLPNLTFDQRVAFILKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 668
PP13893	KEVLEAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 669
PP13894	KESIAASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 670
PP13895	KEVAEAGHEIRWLPNLTFDQRVAFISKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 671
PP13896	KEQAKAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 672

Figura 1Z

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
PP13897	KERDDAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIEKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 673
PP13898	KEAKDASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 674
PP13899	KEASSAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIQKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 675
PP13900	KEWMEASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 676
PP13901	KEQKNAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIEKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 677
PP13902	KEIENAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 678
PP13903	KEVNRASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 679
PP13904	KERLLAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 680
PP13906	KEVSIAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 681
PP13907	KEKEVAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 682
PP13908	KESEERASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 683
PP13909	KEWNEAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 684
PP13910	KENVDAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 685
PP13911	KEADAASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 686
PP13912	KELESASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 687
PP13913	KEEQLAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 688
PP13914	KEFELAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 689
PP13915	KEAFVAQHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 690
PP13916	KEALKASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 691
PP13917	KELEERAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIKKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 692
PP13918	KEVEWAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 693
PP13919	KEKASAQHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 694
PP13920	KETEIAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 695
PP13921	KEVNLAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 696
PP13922	KEAEAAHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 697
PP13923	KETDRAKHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 698
PP13925	KEFAAQAGHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 699
PP13926	KETDEASHEIRWLPNLTFFDQQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 700

Figura 1AA

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
PP13927	KENADAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIQKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 701
PP13928	KESTQAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLQDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 702
PP13929	KEQALAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLNDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 703
PP13930	KEAHAASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLDDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 704
PP13932	KEVDNAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFIQKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 705
PP13993	KEAGRAAHEIRWLPNLTWDQRVAFIWKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQ	SEQ ID NO: 706
Z07918	VDKAYAKEQDAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLADDPQSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 707
Z10193	VDKAYAKEWMRAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLEDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 708
Z10109	VDKAYAKEANTAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLDWDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 709
Z07960	VDKAYAKEFEESAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLSDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 710
Z10140	VDKAYAKERSAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFILKLTDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 711
Z07930	VDKAYAKESDSAVHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 712
Z10183	VDKAYAKEADNAGHEIRWLPNLTWAQRWAFIHKLLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 713
Z10111	VDKAYAKEDDDTAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLYDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 714
Z10129	VDKAYAKEQHDAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLDHDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 715
Z10141	VDKAYAKENQGAHEIRWLPNLTWDQRVAFIRKLDQDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 716
Z10156	VDKAYAKERTQASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIRKLDQDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 717
Z10127	VDKAYAKERKDAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIKKLEDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 718
Z07909	VDKAYAKERQEAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIVKLLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 719
Z10152	VDKAYAKEEDVAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIDKLLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 720
Z10145	VDKAYAKENQDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLNDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 721
Z10161	VDKAYAKESGYAVHEIRWLPNLTFFDQRVAFIKNLQDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 722
Z13573	VDKAYAKESKDAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 723
Z13574	VDKAYAKEKKEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 724
Z13577	VDKAYAKEWHQAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 725
Z13578	VDKAYAKEWTDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 726
Z13579	VDKAYAKEISAASHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 727
Z13581	VDKAYAKEQAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 728

Figura 1BB

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z13583	VDKYAKELEKAGHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 729
Z13585	VDKYAKEYLDAAHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 730
Z13586	VDKYAKELEKDAAGHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 731
Z13587	VDKYAKEHVDAAGHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 732
Z13588	VDKYAKERYAAAAHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 733
Z13592	VDKYAKEVDIAAHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 734
Z13594	VDKYAKEIDEAKHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 735
Z13596	VDKYAKELRQAGHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 736
Z13597	VDKYAKELQSAAGHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 737
Z13598	VDKYAKELEKAAHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 738
Z13600	VDKYAKEAHEAAHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 739
Z13604	VDKYAKELQAAAGHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 740
Z13605	VDKYAKEIFSAKHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 741
Z13609	VDKYAKEWKVAAHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 742
Z13611	VDKYAKEWKAAGHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 743
Z13612	VDKYAKEIDLAKHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 744
Z13613	VDKYAKELEAARHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 745
Z13615	VDKYAKEAATAGHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 746
Z13616	VDKYAKEWQAAAGHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 747
Z13617	VDKYAKEADQAGHEIRWLPNLTFDQVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 748
Z13620	VDKYAKEQSKAAHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 749
Z13621	VDKYAKEADAAGHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 750
Z13622	VDKYAKEFMDAGHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 751
Z13624	VDKYAKEKQAAAGHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 752
Z13625	VDKYAKEVSDAAHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 753
Z13626	VDKYAKEADSASHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 754
Z13627	VDKYAKELMEAAHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 755
Z13628	VDKYAKELNTAAHEIRWLPNLTFDQVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 756

Figura 1CC

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z13629	VDKYYAKEVHEAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 757
Z13633	VDKYYAKESTAAAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 758
Z13634	VDKYYAKEWYNAAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 759
Z13635	VDKYYAKEWNDAAAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 760
Z13637	VDKYYAKEVEVAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLDDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 761
Z13638	VDKYYAKEFNFAAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 762
Z13639	VDKYYAKEHDSAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 763
Z13640	VDKYYAKEWMDAAAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 764
Z13641	VDKYYAKEFSAAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 765
Z13644	VDKYYAKELNAAAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 766
Z13645	VDKYYAKEVDTAAAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 767
Z13648	VDKYYAKESQIAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 768
Z13651	VDKYYAKEVSAASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 769
Z13652	VDKYYAKEDQAAAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 770
Z13654	VDKYYAKELEAAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLDDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 771
Z13655	VDKYYAKESKRAAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 772
Z13656	VDKYYAKERYKAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 773
Z13657	VDKYYAKEFSRAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 774
Z13659	VDKYYAKEWQFAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 775
Z13663	VDKYYAKEWQIAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 776
Z13664	VDKYYAKELOEAAAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 777
Z13667	VDKYYAKERYAAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 778
Z13669	VDKYYAKELASAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 779
Z13672	VDKYYAKEVQSASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 780
Z13674	VDKYYAKEIEDAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 781
Z13675	VDKYYAKENQAAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 782
Z13676	VDKYYAKEATSAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 783
Z13678	VDKYYAKEDEQAAAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 784

Figura 1DD

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z1 3684	VDKAYAKEQNQAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 785
Z1 3688	VDKAYAKEYTSAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 786
Z1 3691	VDKAYAKEWDAAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 787
Z1 3692	VDKAYAKEEMQAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 788
Z1 3694	VDKAYAKELSDAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 789
Z1 3695	VDKAYAKEIDAAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 790
Z1 3697	VDKAYAKEERAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 791
Z1 3706	VDKAYAKEEDSAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 792
Z1 3708	VDKAYAKEQKAAAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 793
Z1 3710	VDKAYAKEWDQAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 794
Z1 3711	VDKAYAKEAKAAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 795
Z1 3714	VDKAYAKELSEAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 796
Z1 3716	VDKAYAKE TEAAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 797
Z1 3719	VDKAYAKEAKSAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 798
Z1 3720	VDKAYAKEQSAAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 799
Z1 3721	VDKAYAKEKERAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 800
Z1 3725	VDKAYAKEWDEAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 801
Z1 3727	VDKAYAKEEKDAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 802
Z1 3728	VDKAYAKE IENAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 803
Z1 3732	VDKAYAKETKEAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 804
Z1 3735	VDKAYAKELEAAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 805
Z1 3736	VDKAYAKEWAEAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 806
Z1 3740	VDKAYAKESQEAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 807
Z1 3742	VDKAYAKELSTAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 808
Z1 3747	VDKAYAKEIEEAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 809
Z1 3749	VDKAYAKELOTAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 810
Z1 3750	VDKAYAKEQDSAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 811
Z1 3751	VDKAYAKESASAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPFSQSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 812

Figura 1EE

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z13752	VDKYYAKEVAKASHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 813
Z13758	VDKYYAKEVQEAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLWDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 814
Z13759	VDKYYAKESYEAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 815
Z13760	VDKYYAKETAAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 816
Z13761	VDKYYAKELEFAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 817
Z13771	VDKYYAKEAAAAAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 818
Z13773	VDKYYAKERYDAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFTRKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 819
Z13776	VDKYYAKEIQEAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 820
Z13777	VDKYYAKESATAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 821
Z13780	VDKYYAKEMWSAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 822
Z13782	VDKYYAKEREQASHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 823
Z13783	VDKYYAKEIQAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 824
Z13786	VDKYYAKEHNAAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 825
Z13792	VDKYYAKEIEVAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 826
Z13796	VDKYYAKEREAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 827
Z13799	VDKYYAKESELAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 828
Z13806	VDKYYAKERYRAAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 829
Z13808	VDKYYAKETANAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 830
Z13811	VDKYYAKEWYEAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 831
Z13812	VDKYYAKEEQEAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 832
Z13823	VDKYYAKEHDDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 833
Z13824	VDKYYAKEWYSAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 834
Z13838	VDKYYAKEISDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 835
Z13840	VDKYYAKETYTAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 836
Z13842	VDKYYAKEISQAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 837
Z13845	VDKYYAKENDDAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 838
Z13846	VDKYYAKESEIAGHEIRWLPNLTFFDQRVAFTRKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 839
Z13848	VDKYYAKEQADAAHEIRWLPNLTFFDQRVAFTHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 840

Figura 1FF

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z13849	VDKYYAKETESAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 841
Z13860	VDKYYAKEISDAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 842
Z13865	VDKYYAKEHLNAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 843
Z13866	VDKYYAKEWLDAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 844
Z13875	VDKYYAKENAAAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 845
Z13879	VDKYYAKEAELAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 846
Z13480	VDKYYAKEVTDAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIEKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 847
Z13481	VDKYYAKELDSASHEIRWLPNLTFDQRVAFINKLDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 848
Z13482	VDKYYAKEINLAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIEKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 849
Z13483	VDKYYAKESEVAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 850
Z13484	VDKYYAKESAEAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 851
Z13485	VDKYYAKESNAHEIRWLPNLTFDQRVAFIDKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 852
Z13487	VDKYYAKETNAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 853
Z13488	VDKYYAKEVEFAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 854
Z13489	VDKYYAKEVELAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIEKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 855
Z13490	VDKYYAKEVLKASHEIRWLPNLTFDQRVAFITKLQDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 856
Z13491	VDKYYAKEIANAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 857
Z13493	VDKYYAKEMYKAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 858
Z13495	VDKYYAKEHANAQHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 859
Z13496	VDKYYAKEVDIASHEIRWLPNLTFDQRVAFIWKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 860
Z13497	VDKYYAKEEVFAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 861
Z13499	VDKYYAKEFNAAHEIRWLPNLTFDQRVAFINKLDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 862
Z13501	VDKYYAKEVDVAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 863
Z13502	VDKYYAKEWSLAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 864
Z13503	VDKYYAKELDAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIQKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 865
Z13505	VDKYYAKERHEAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 866
Z13506	VDKYYAKEISDAIHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 867
Z13507	VDKYYAKEWETAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDQSQPK	SEQ ID NO: 868

Figura 1GG

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z1 3508	VDAKYAKERYWASHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLNDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 869
Z1 3512	VDAKYAKEIDWAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLNDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 870
Z1 3515	VDAKYAKEQSKAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLKDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 871
Z1 3518	VDAKYAKEIEAAQHEIRWLPNLTFDQRFVAFINKLDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 872
Z1 3519	VDAKYAKEHEQAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIRKLVDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 873
Z1 3520	VDAKYAKEAEQAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFINKLQDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 874
Z1 3522	VDAKYAKEVDYAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLWDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 875
Z1 3525	VDAKYAKESYSAAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFIEKLRDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 876
Z1 3561	VDAKYAKELATASHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLRDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 877
Z1 3572	VDAKYAKERYVAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFIQKLRDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 878
Z1 3575	VDAKYAKEVVSAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLDDDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 879
Z1 3576	VDAKYAKESAQAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIRKLRDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 880
Z1 3584	VDAKYAKESYSAAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLRDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 881
Z1 3589	VDAKYAKEQKEAAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLRDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 882
Z1 3590	VDAKYAKEAAIAGKEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLRDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 883
Z1 3591	VDAKYAKEISKAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLDDDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 884
Z1 3593	VDAKYAKESVAAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIWKLRDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 885
Z1 3595	VDAKYAKEIQQAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLDDDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 886
Z1 3599	VDAKYAKEITSAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLDDDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 887
Z1 3601	VDAKYAKEQDVAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIRKLRDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 888
Z1 3603	VDAKYAKELERAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFINKLDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 889
Z1 3607	VDAKYAKENQLAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLRDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 890
Z1 3608	VDAKYAKEISQAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLDDDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 891
Z1 3610	VDAKYAKEIANASHEIRWLPNLTFDQRFVAFYKLRDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 892
Z1 3614	VDAKYAKEWQAAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIRKLRDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 893
Z1 3618	VDAKYAKERKDAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFIRKLRDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 894
Z1 3619	VDAKYAKEITQAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLDDDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 895
Z1 3623	VDAKYAKEFIQAGHEIRWLPNLTFDQRFVAFHKLRDDPSSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 896

Figura 1HH

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z13630	VDKAYAKEWNTASHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 897
Z13631	VDKAYAKEKFVAASHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 898
Z13632	VDKAYAKEADSAGAEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 899
Z13636	VDKAYAKESVAAAAEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 900
Z13642	VDKAYAKEVDLAGREIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 901
Z13643	VDKAYAKEQERAAAIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 902
Z13646	VDKAYAKEIWQAKHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 903
Z13647	VDKAYAKELNQAQKHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLEDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 904
Z13649	VDKAYAKELQQAASHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 905
Z13650	VDKAYAKEINQAKHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 906
Z13653	VDKAYAKELVLAGHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 907
Z13658	VDKAYAKELTSAAHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 908
Z13661	VDKAYAKEWNAAREIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 909
Z13662	VDKAYAKEILHAKHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 910
Z13665	VDKAYAKEVLTAKHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 911
Z13666	VDKAYAKENSKAAHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 912
Z13668	VDKAYAKEVMTAKHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 913
Z13671	VDKAYAKEARDAAEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 914
Z13673	VDKAYAKERSKAAHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 915
Z13677	VDKAYAKEIYSAKHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 916
Z13679	VDKAYAKEVQSAKHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 917
Z13680	VDKAYAKETLEAAHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 918
Z13681	VDKAYAKEQMAAHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 919
Z13685	VDKAYAKENKNAHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 920
Z13687	VDKAYAKEITESAKHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 921
Z13689	VDKAYAKETVQAKHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 922
Z13693	VDKAYAKEIASAKHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 923
Z13698	VDKAYAKEVMDAKHEIRWLPNLTFDQRFVFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLINDSQAPK	SEQ ID NO: 924

Figura 1II

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z13699	VDKAYAKETDAAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 925
Z13701	VDKAYAKELQIAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 926
Z13702	VDKAYAKWKDAAQAEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 927
Z13703	VDKAYAKERDAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 928
Z13704	VDKAYAKEIAAAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 929
Z13707	VDKAYAKESVKAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 930
Z13709	VDKAYAKENERAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 931
Z13712	VDKAYAKYKRAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 932
Z13713	VDKAYAKEVRAASHAIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 933
Z13717	VDKAYAKEDKRAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 934
Z13718	VDKAYAKESEKAGKEIRWLPNLTFDQRFVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 935
Z13722	VDKAYAKEINRAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 936
Z13724	VDKAYAKETQASHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 937
Z13729	VDKAYAKENQSAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 938
Z13730	VDKAYAKEAKQASHEIRWLPNLTFDQRFVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 939
Z13731	VDKAYAKEAAQAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 940
Z13733	VDKAYAKEVQYASHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 941
Z13734	VDKAYAKELRNAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 942
Z13737	VDKAYAKEQRAAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 943
Z13739	VDKAYAKESEAAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 944
Z13741	VDKAYAKESVIAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 945
Z13744	VDKAYAKEIIRAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 946
Z13746	VDKAYAKESKTAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIQKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 947
Z13748	VDKAYAKELAEASHAIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLFDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 948
Z13753	VDKAYAKEATTAKHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 949
Z13754	VDKAYAKEIENAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 950
Z13755	VDKAYAKEAKDAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 951
Z13757	VDKAYAKERLEAAAHEIRWLPNLTFDQRFVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 952

Figura 1Jj

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z13762	VDAKYAKEQMEAAAEEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 953
Z13763	VDAKYAKEVKTASHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 954
Z13764	VDAKYAKESFEASHEIRWLPNLTFDQRVAFIQKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 955
Z13765	VDAKYAKEIKSAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 956
Z13766	VDAKYAKEIKNAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 957
Z13768	VDAKYAKELQEAKEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 958
Z13769	VDAKYAKERQNAAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 959
Z13770	VDAKYAKEVLQAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 960
Z13772	VDAKYAKEANVASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 961
Z13774	VDAKYAKELDAAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 962
Z13775	VDAKYAKETASAAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 963
Z13778	VDAKYAKEWKQAAASEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 964
Z13779	VDAKYAKETASASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 965
Z13781	VDAKYAKESIVAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 966
Z13784	VDAKYAKEIKQAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 967
Z13785	VDAKYAKEQATASHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 968
Z13787	VDAKYAKELNAAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 969
Z13788	VDAKYAKEVKRAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 970
Z13789	VDAKYAKESRNAAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 971
Z13791	VDAKYAKESITASAEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 972
Z13793	VDAKYAKEAATAAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 973
Z13794	VDAKYAKEVYAAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 974
Z13795	VDAKYAKEISRAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 975
Z13798	VDAKYAKELYTAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 976
Z13800	VDAKYAKEBHIDAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 977
Z13801	VDAKYAKEILQAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 978
Z13802	VDAKYAKENSQAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 979
Z13803	VDAKYAKEIRVAAKEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPFSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO: 980

Figura 1KK

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z13804	VDKAYAKEIYNAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 981
Z13805	VDKAYAKESNFAAAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 982
Z13809	VDKAYAKESQLAAAEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 983
Z13810	VDKAYAKELKBAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 984
Z13813	VDKAYAKETRVASVEIRWLPNLTFDQRVAFIQKLNDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 985
Z13818	VDKAYAKELRTAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLNDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 986
Z13820	VDKAYAKEKTYAHFEIRWLPNLTFDQRVAFISKLWDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 987
Z13821	VDKAYAKEEAQASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 988
Z13822	VDKAYAKEITSAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 989
Z13825	VDKAYAKEVKTASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLKDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 990
Z13826	VDKAYAKETKYAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 991
Z13829	VDKAYAKEDLYAQHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 992
Z13830	VDKAYAKETQAFNEIRWLPNLTQDRAAFILKLWDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 993
Z13831	VDKAYAKEIKDAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 994
Z13836	VDKAYAKERYKBAGHEIRWLPNLTQDQRVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 995
Z13839	VDKAYAKEAALAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLKDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 996
Z13843	VDKAYAKEQERAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 997
Z13844	VDKAYAKEWFDAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 998
Z13847	VDKAYAKEIQAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 999
Z13850	VDKAYAKELTNAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 1000
Z13851	VDKAYAKEIQLAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 1001
Z13854	VDKAYAKEIHDAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 1002
Z13869	VDKAYAKEVKIASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 1003
Z13870	VDKAYAKEQHSAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 1004
Z13872	VDKAYAKEVFAASAEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 1005
Z13874	VDKAYAKETDLAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 1006
Z13877	VDKAYAKEANFAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 1007
Z13878	VDKAYAKEFFTAGHEIRWLPNLTFDQRVAFITKLWDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	SEQ ID NO: 1008

Figura 1LL

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z13880	VDKAYAKEVNLAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1009
Z13881	VDKAYAKEADTAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIYKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1010
Z13882	VDKAYAKEFVDAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIQKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1011
Z13883	VDKAYAKEDHKAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1012
Z13884	VDKAYAKETVDAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLADDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1013
Z13885	VDKAYAKESQRAGHEIRWLPNLTFDQRVAFITKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1014
Z13886	VDKAYAKEWSAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1015
Z13887	VDKAYAKEVAVAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIVKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1016
Z13888	VDKAYAKESAEAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIEKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1017
Z13889	VDKAYAKEAVAAAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLNDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1018
Z13890	VDKAYAKEFQIAGHEIRWLPNLTFDQRVAFINKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1019
Z13891	VDKAYAKELMVAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1020
Z13892	VDKAYAKERYDAAHEIRWLPNLTFDQRVAFILKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1021
Z13893	VDKAYAKEVLEAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1022
Z13894	VDKAYAKESIAASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1023
Z13895	VDKAYAKEVAAEAGHEIRWLPNLTFDQRVAFISKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1024
Z13896	VDKAYAKEQAKAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLNDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1025
Z13897	VDKAYAKERDDAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIEKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1026
Z13898	VDKAYAKEAKDASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1027
Z13899	VDKAYAKEASAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIQKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1028
Z13900	VDKAYAKEWMEASHEIRWLPNLTFDQRVAFIVKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1029
Z13901	VDKAYAKEQKNAHEIRWLPNLTFDQRVAFIEKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1030
Z13902	VDKAYAKEIENAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1031
Z13903	VDKAYAKEVNRASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1032
Z13904	VDKAYAKERLLAGHEIRWLPNLTFDQRVAFINKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1033
Z13906	VDKAYAKEVSIAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1034
Z13907	VDKAYAKEKEVAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1035
Z13908	VDKAYAKESEFASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDDPQSSELSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1036

Figura 1MM

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z13909	VDKAYAKEWNEAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1037
Z13910	VDKAYAKENVDAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1038
Z13911	VDKAYAKEADAASHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1039
Z13912	VDKAYAKELESASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLIDDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1040
Z13913	VDKAYAKEEQLAHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1041
Z13914	VDKAYAKEFELAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1042
Z13915	VDKAYAKEAFVAQHEIRWLPNLTFDQRVAFIVKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1043
Z13916	VDKAYAKEALKASHEIRWLPNLTFDQRVAFINKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1044
Z13917	VDKAYAKELERAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIKKLTDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1045
Z13918	VDKAYAKEVEWAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1046
Z13919	VDKAYAKEKASQAQHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1047
Z13920	VDKAYAKETEIAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1048
Z13921	VDKAYAKEVNLAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLTTDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1049
Z13922	VDKAYAKEEEAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1050
Z13923	VDKAYAKETDRAKHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1051
Z13925	VDKAYAKEFAQAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1052
Z13926	VDKAYAKEDEASHEIRWLPNLTFDQRVAFIRKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1053
Z13927	VDKAYAKENADAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIQKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1054
Z13928	VDKAYAKESTQAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLQDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1055
Z13929	VDKAYAKEQALAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1056
Z13930	VDKAYAKEAHAASHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1057
Z13932	VDKAYAKEVDNAGHEIRWLPNLTFDQRVAFIQKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1058
Z13993	VDKAYAKEAGRAAHEIRWLPNLTWDQRVAFIWKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1059
Z11948	AEAKYAKEQDAAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1060
Z11946	AEAKYAKEFESAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1061
Z11947	AEAKYAKEWMRAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1062
PP013	LAEAKAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	SEQ ID NO:1063
Z03638	AEAKYAKELGWATWEIFNLPNLTGVQVKAFIDKLRDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	SEQ ID NO:1064

Figura 1NN

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Humana α FcRn	AESHLSLLYHLTAVSSPAPGTPAFWVSGWLGPOQYLSXNSLRFGEAEPCGAWWENQVSWYWEKE TTDLRIKEKLFLEAFKALGGKGPYTLQGLLGCCLGPDNTSVPTAKFALNGEEFMNFDLKQGTWG GDWPEALAIQRWQQDKAANKELTFLFSCPHRLREHLEFRGRNLEWKBPFPMSRMLKARFSSPG FSVLTCSAFSIFYPELQLRFLRNLAAAGTGGQDFGPNSDGSFHASSSLIVKSGDEHHYCCIVQH AGLAQPLRVEL	SEQ ID NO:1065
Humana B2M	IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNLYVSGFFHFDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWDFYL LYYTEFTPEKDEYACRVNHVTLISQPKIVKWRDM	SEQ ID NO:1066
Murina B2M	IQTPTQIVYSRHPPEKFNILNLYVYVTFHPPHIEIQMLKNGKKIPKVEMSDMSFSKDWDFYI LAHTEFTPTETDTYACRVKHAMAEKIVYWRDM	SEQ ID NO:1067
hFcRn-eGFP	MGVPRPQFWALGILLFLPGSLGAEHLSLLYHLTAVSSPAPGTPAFWVSGWLGPOQYLSXNSL RGEAEPCGAWWENQVSWYWEKETTDLRIKEKLFLEAFKALGGKGPYTLQGLLGCCLGPDNTSV PTAKFALNGEEFMNFDLKQGTWGGDWPEALAIQRWQQDKAANKELTFLFSCPHRLREHLE FRNLEWKBPFPMSRMLKARFSSPGFVLTCSAFSIFYPELQLRFLRNLAAAGTGGQDFGPNSDGS FHASSSLIVKSGDEHHYCCIVQHAGLAQPLRVLELSPAKSSVIVVGIIVGVLLLTAATAVGGALL WRMRSGLPAPWISLRGDDTGVLLPTPGEAQDADLKDVNVIPTATA	SEQ ID NO:1068
mFcRn-eGFP	MGMPLPWALLLIVLLPQTWGSETRPPLMYHLTAVSNPSTGLPFWATGWLGPQYLYTNSLRQ EADPCGAWWENQVSWYWEKETTDLKSKEQLFLEALKLTKLEKILNGQKRGTYTLQGLLGCCLASD NSSVPTAVFALNGEEFMKFNPRIGNWTGEWPETEIVANLWVKQPPDAARKSEFLLNSCPEPRLG HLEFRNLEWKBPFPMSRMLKARPGNSGSSVLTCAAFSIFYPELKFRLRNLAAAGTGGQDFGPN GDGSFHAWSLLEVKRDEHHYQCCQVEHEGLAQPLTVDDLSSARSSVIVVGIIVGVLLLTVVVAIAG GVLLWGRMRSGLPAPWLSLSGDDSGDLLPGGNLPEAEFQGANAFPAT	SEQ ID NO:1069
Murina α FcRn	SETRPPLMYHLTAVSNPSTGLPFWATGWLGPQYLYTNSLRQEAADPCGAWWENQVSWYWEKE TTDLKSKEQLFLEALKLTKLEKILNGQKRGTYTLQGLLGCCLASDSSVPTAVFALNGEEFMKFN RIGNWTGEWPETEIVANLWVKQPPDAARKSEFLLNSCPEPRLGHLEFRNLEWKBPFPMSRMLKA RPGNSGSSVLTCAAFSIFYPELKFRLRNLAAAGTGGQDFGPNSDGSFHASSSLIVKSGDEHHY QCCQVEHEGLAQPLTVDDL	SEQ ID NO:1070

Figura 2A

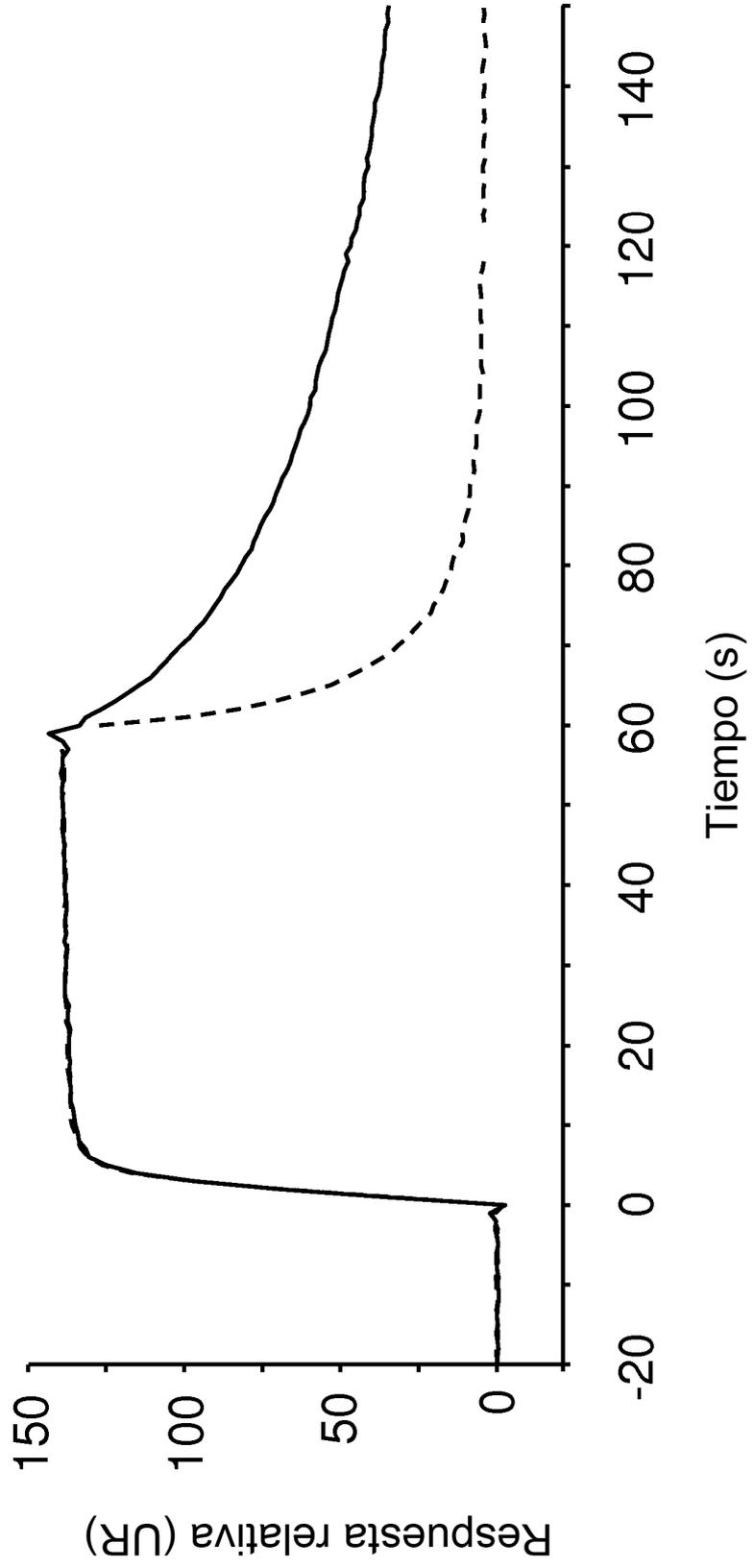


Figura 2B

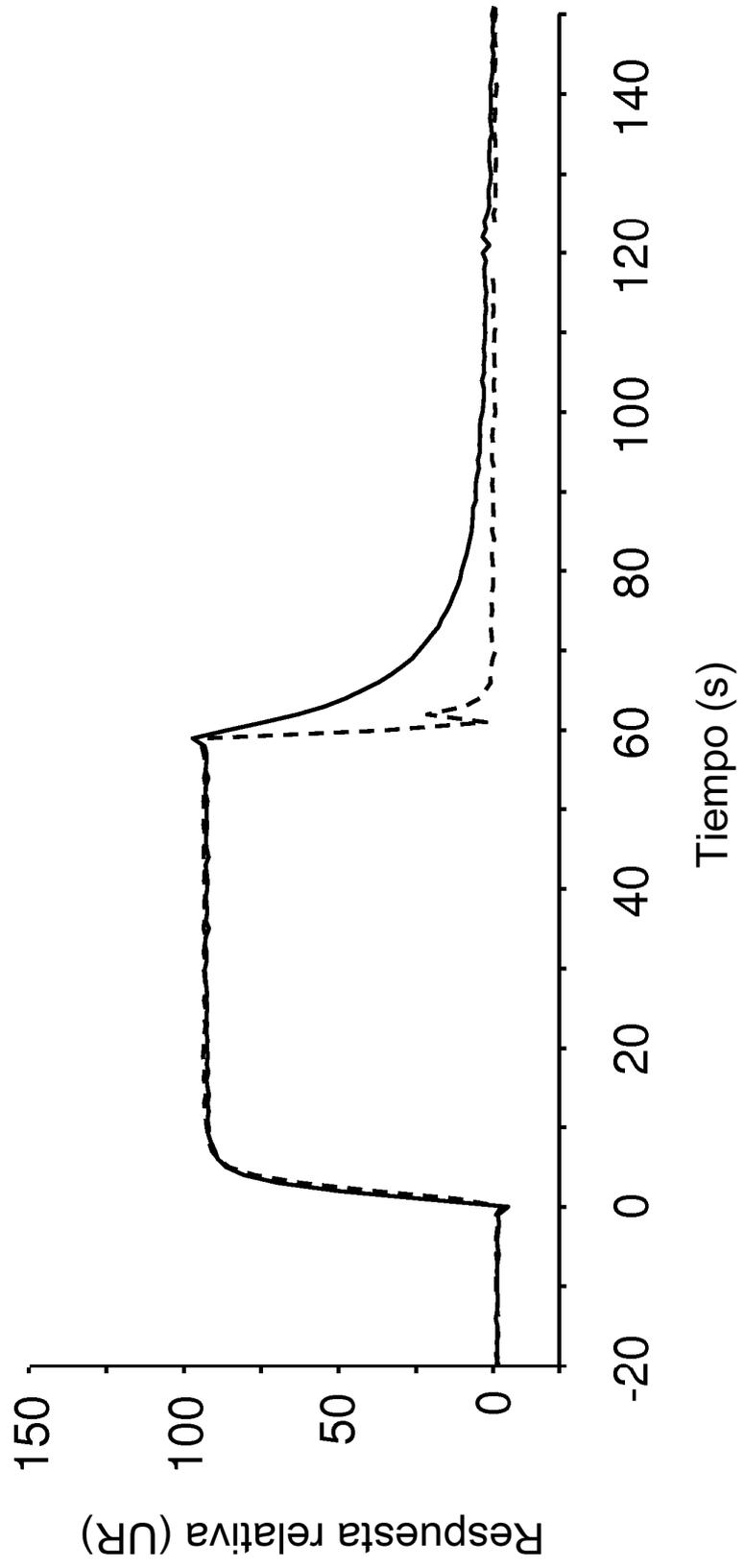


Figura 2C

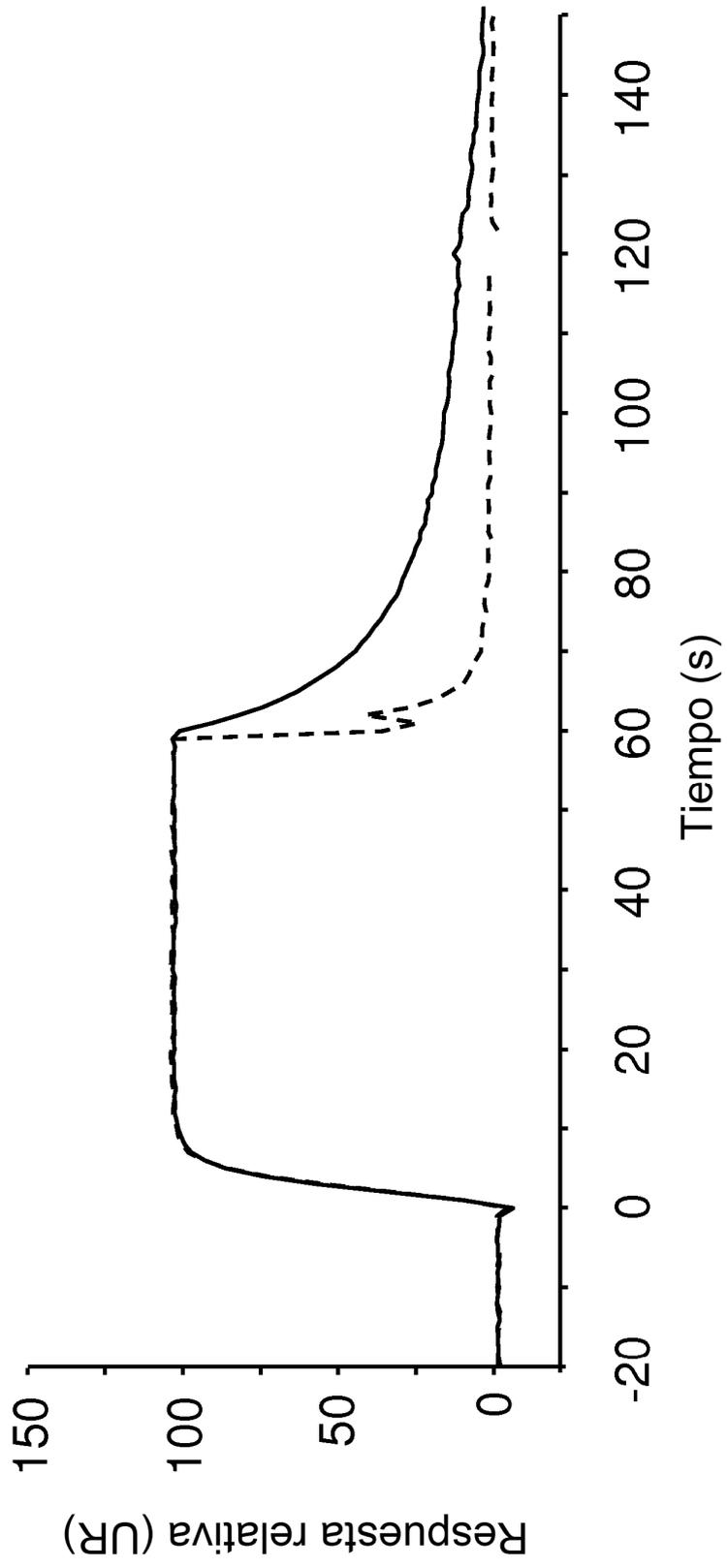


Figura 2D

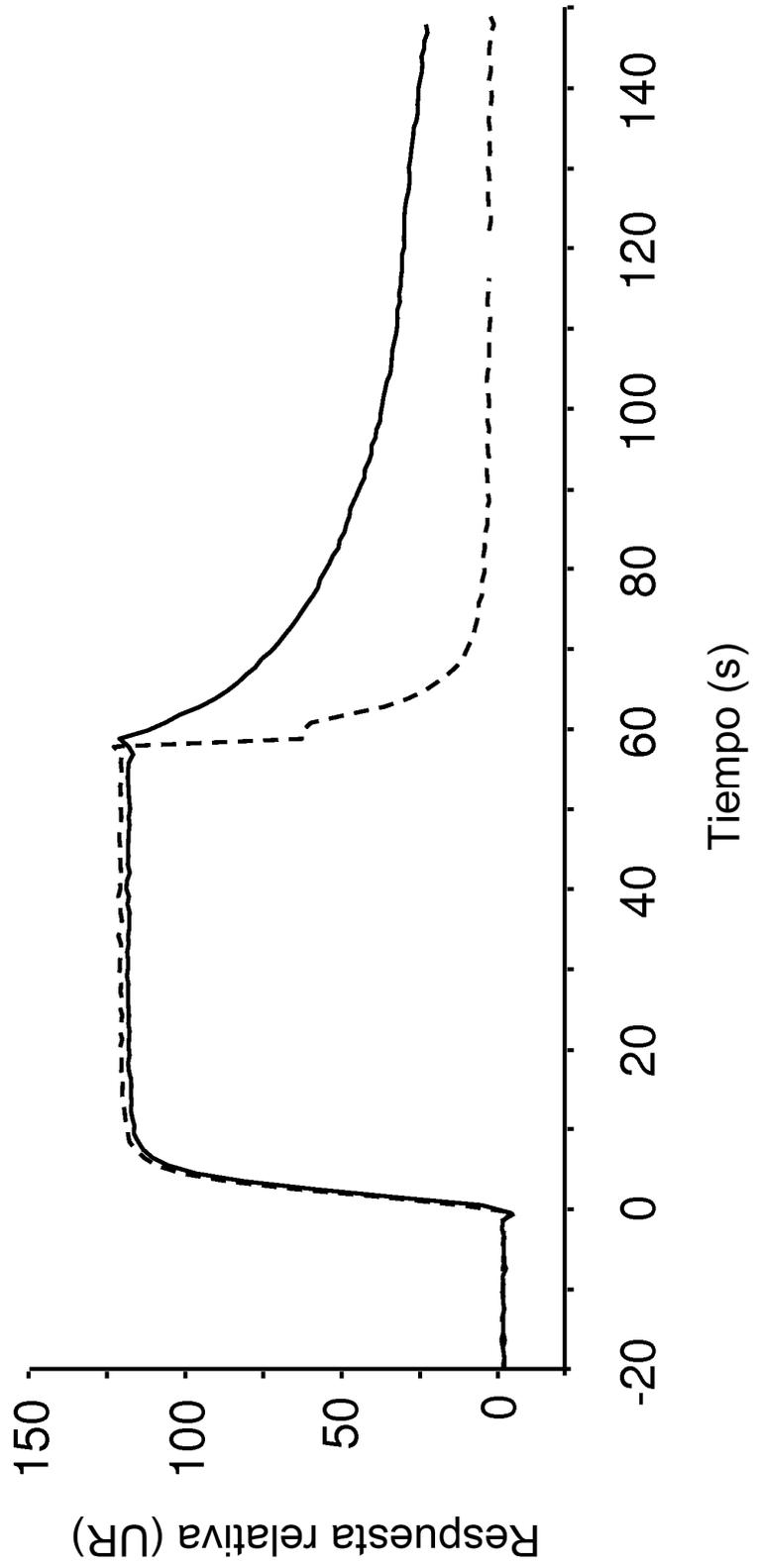


Figura 2E

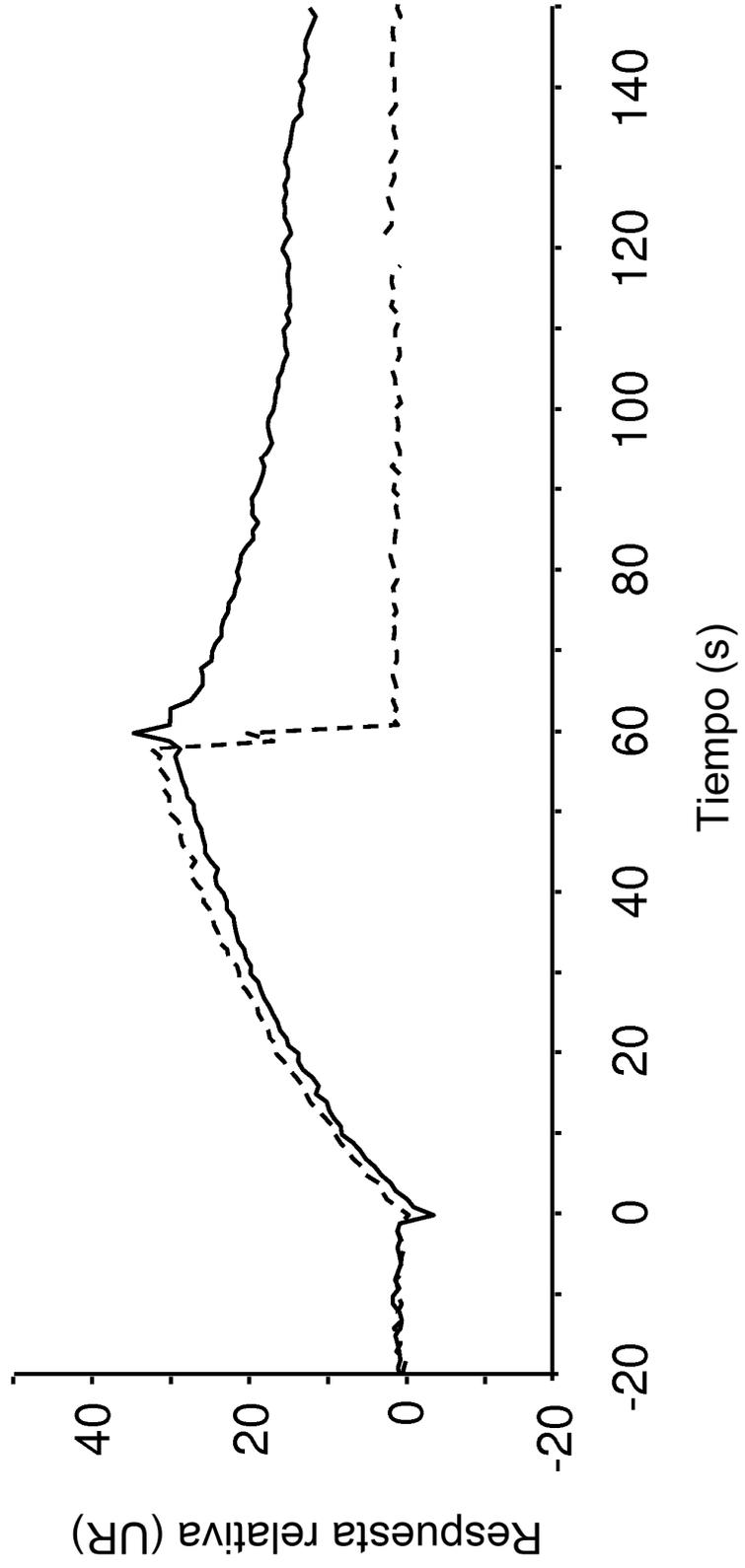


Figura 3

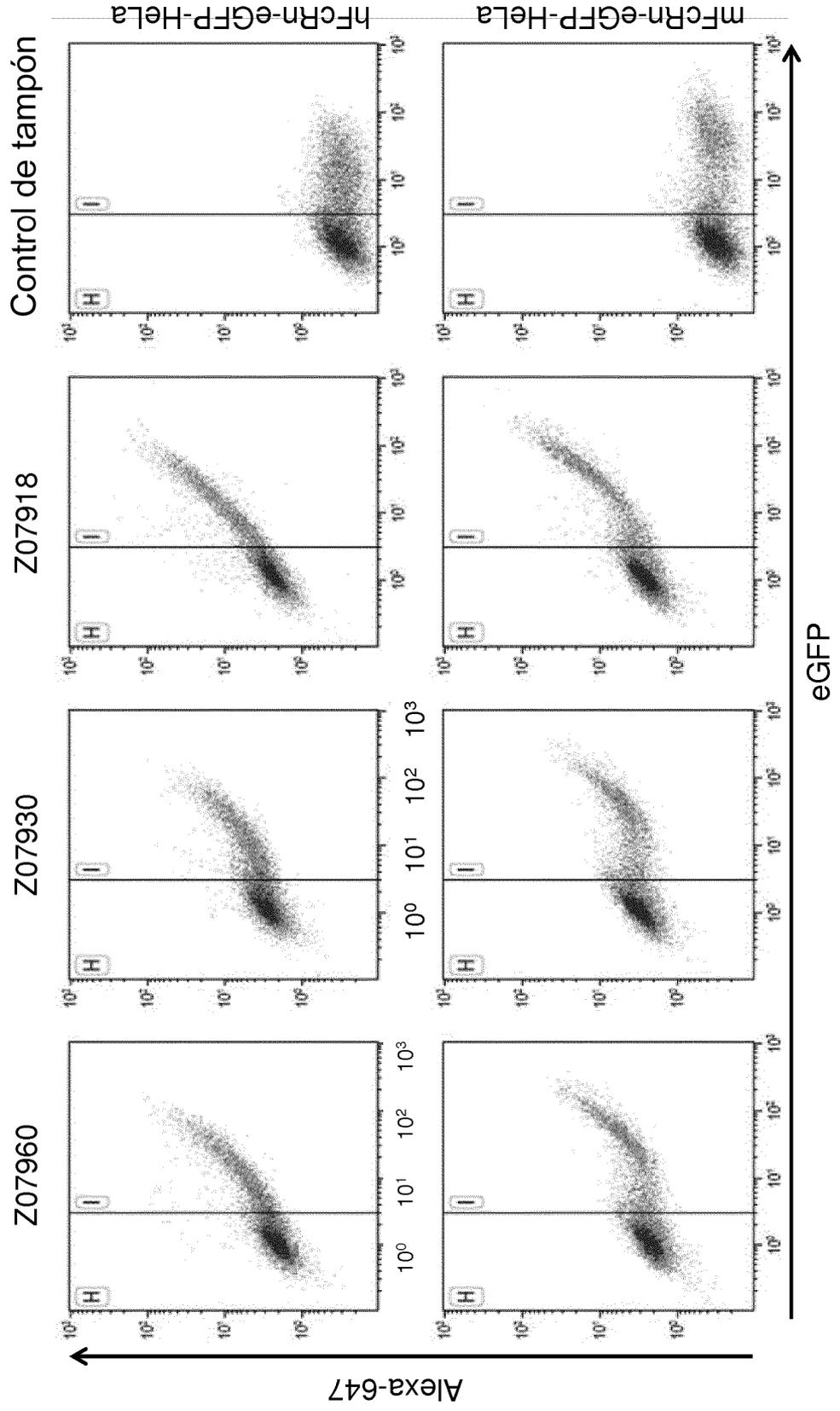


Figura 4

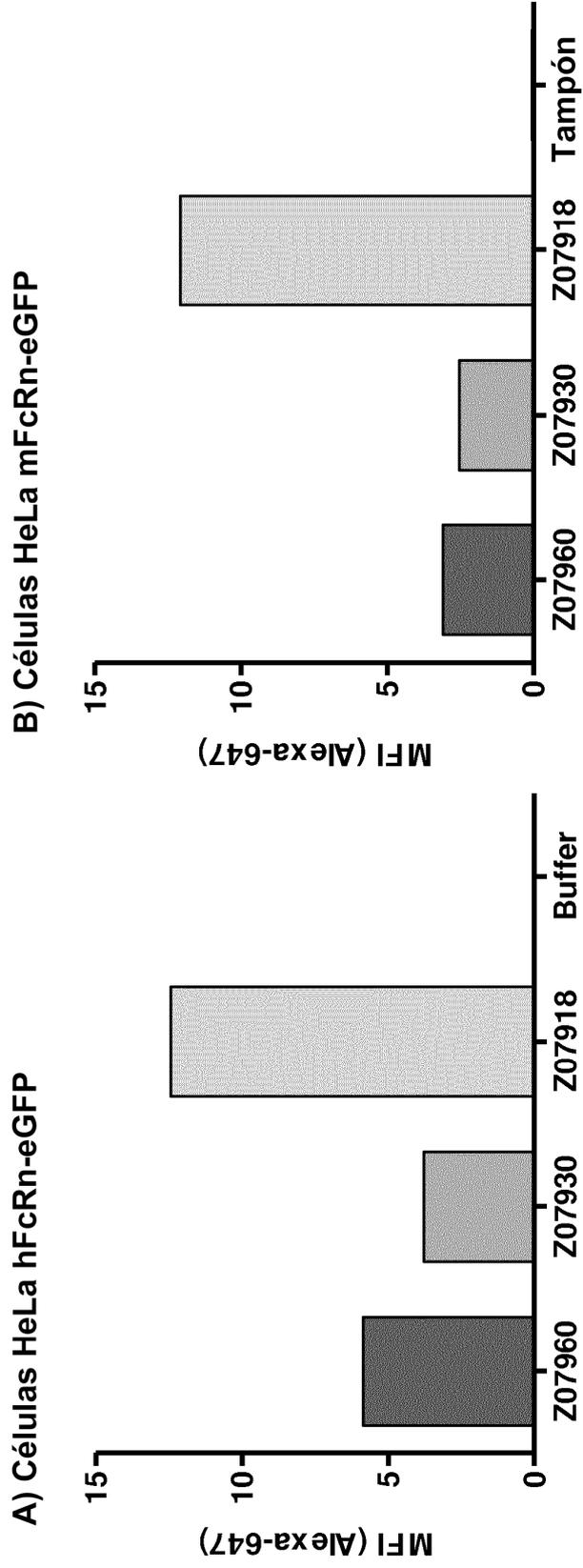


Figura 5

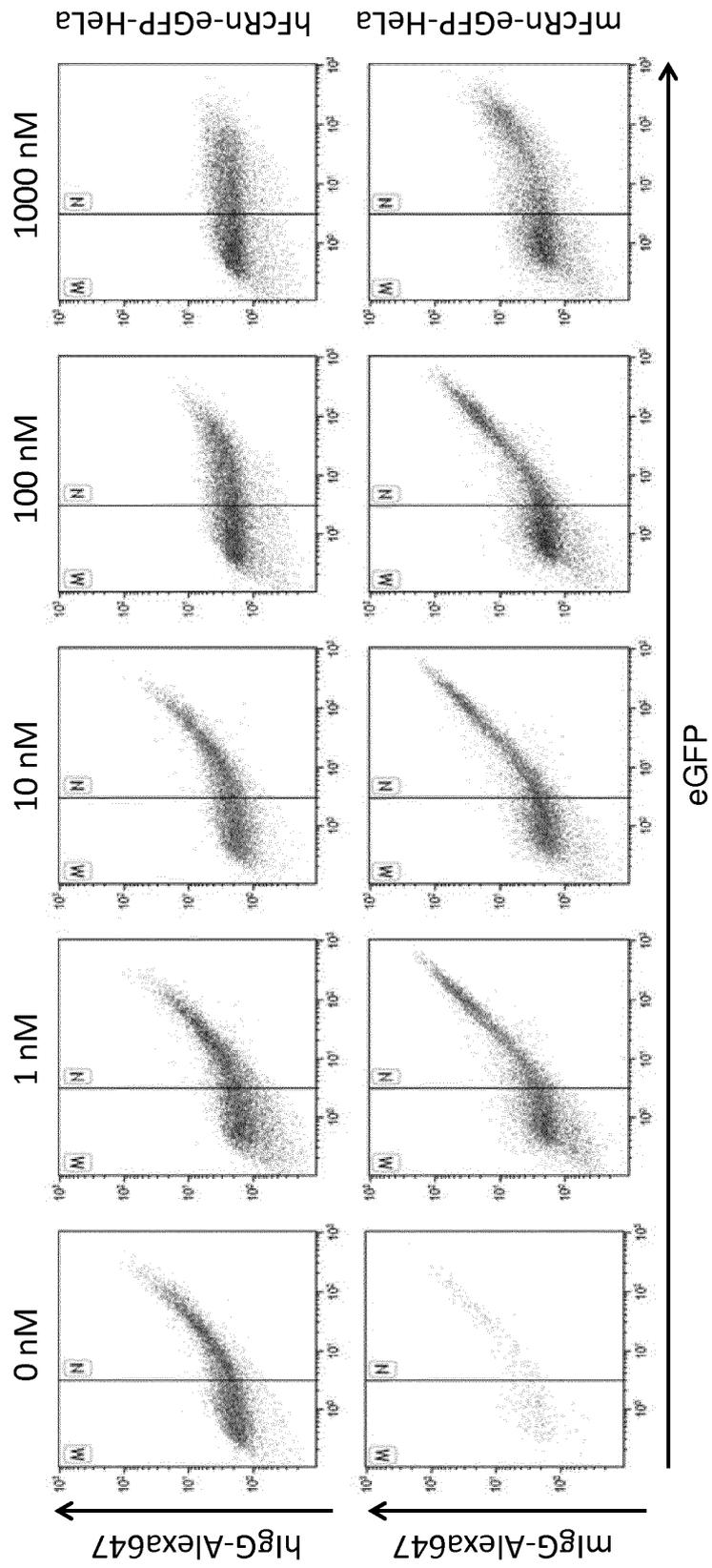


Figura 6

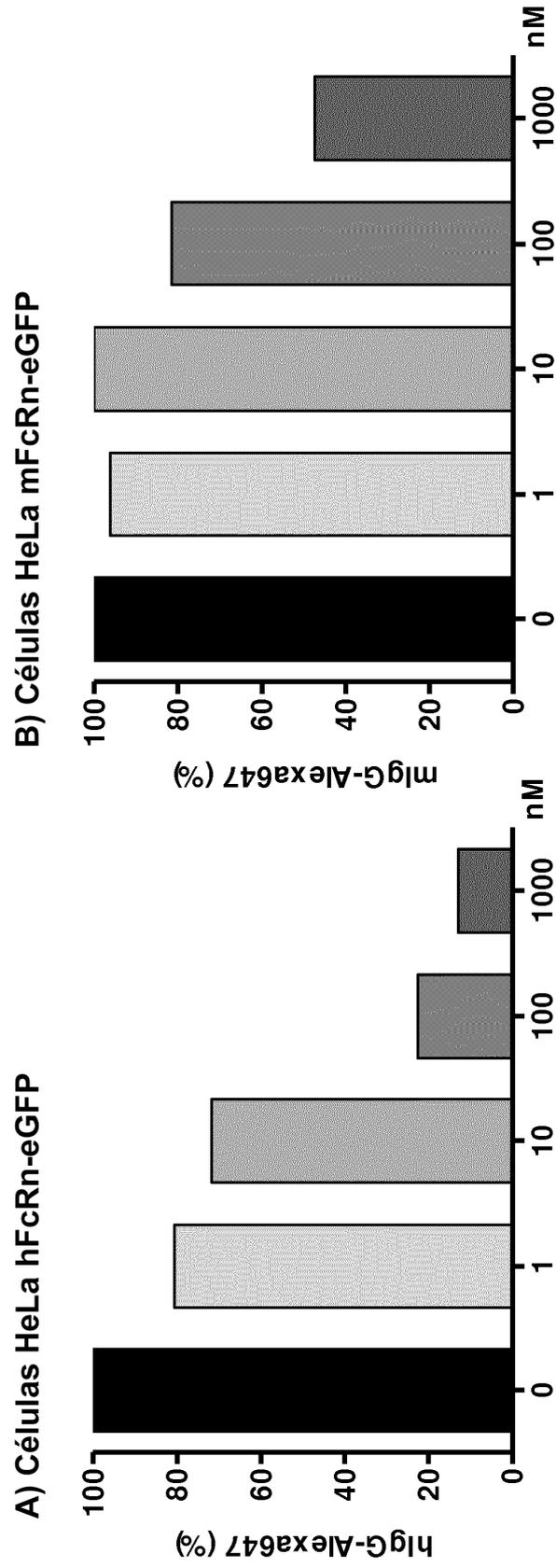


Figura 7A

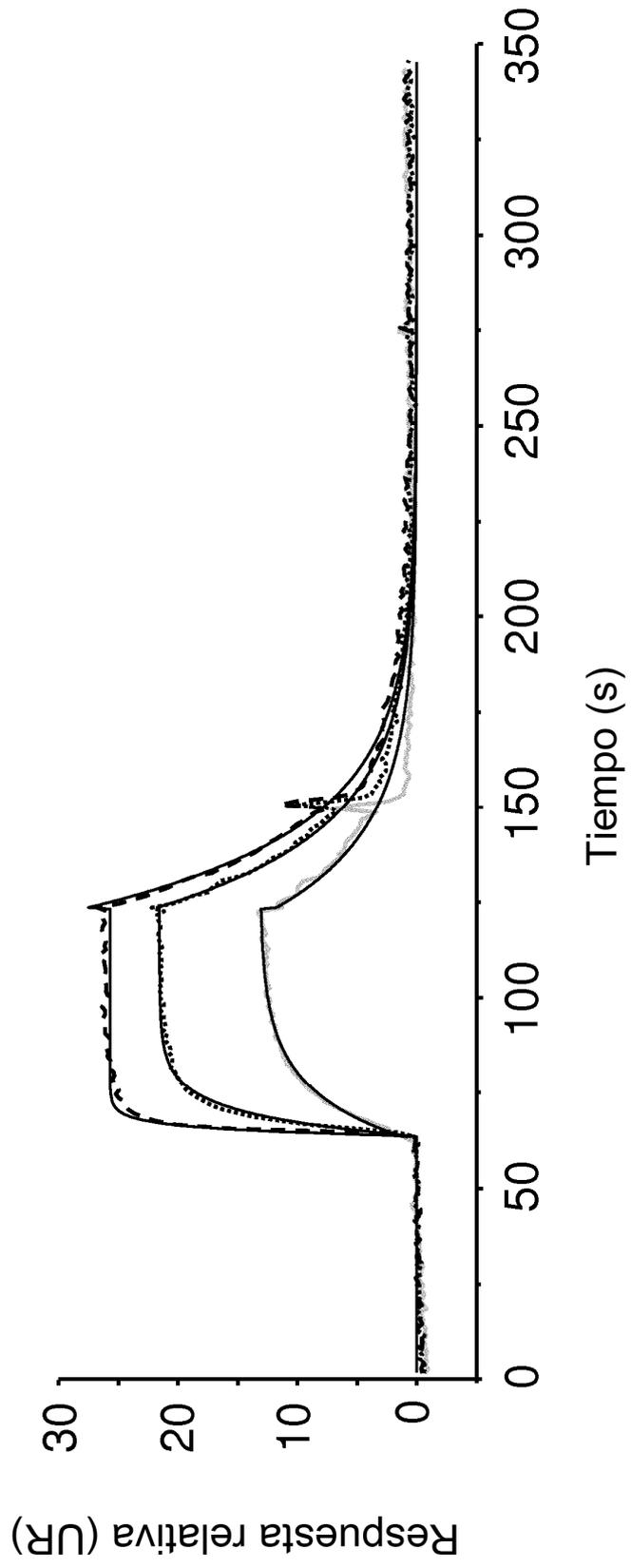


Figura 7B

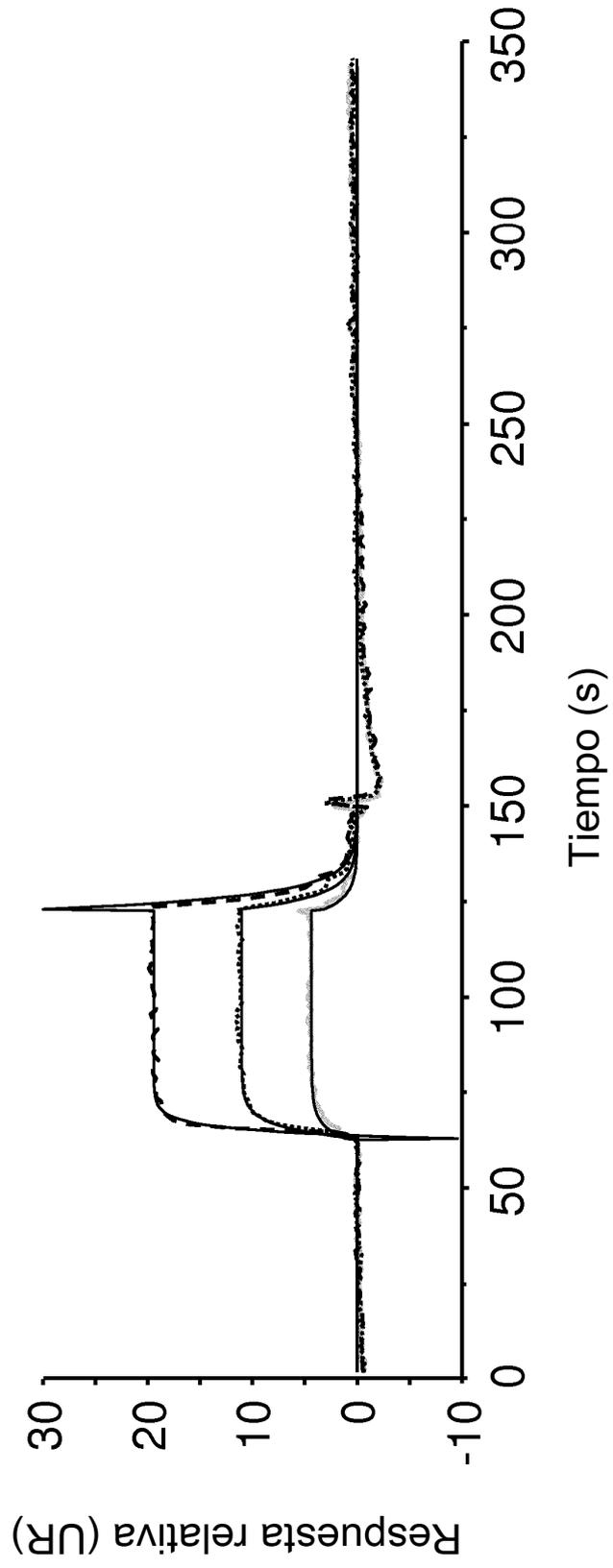


Figura 7C

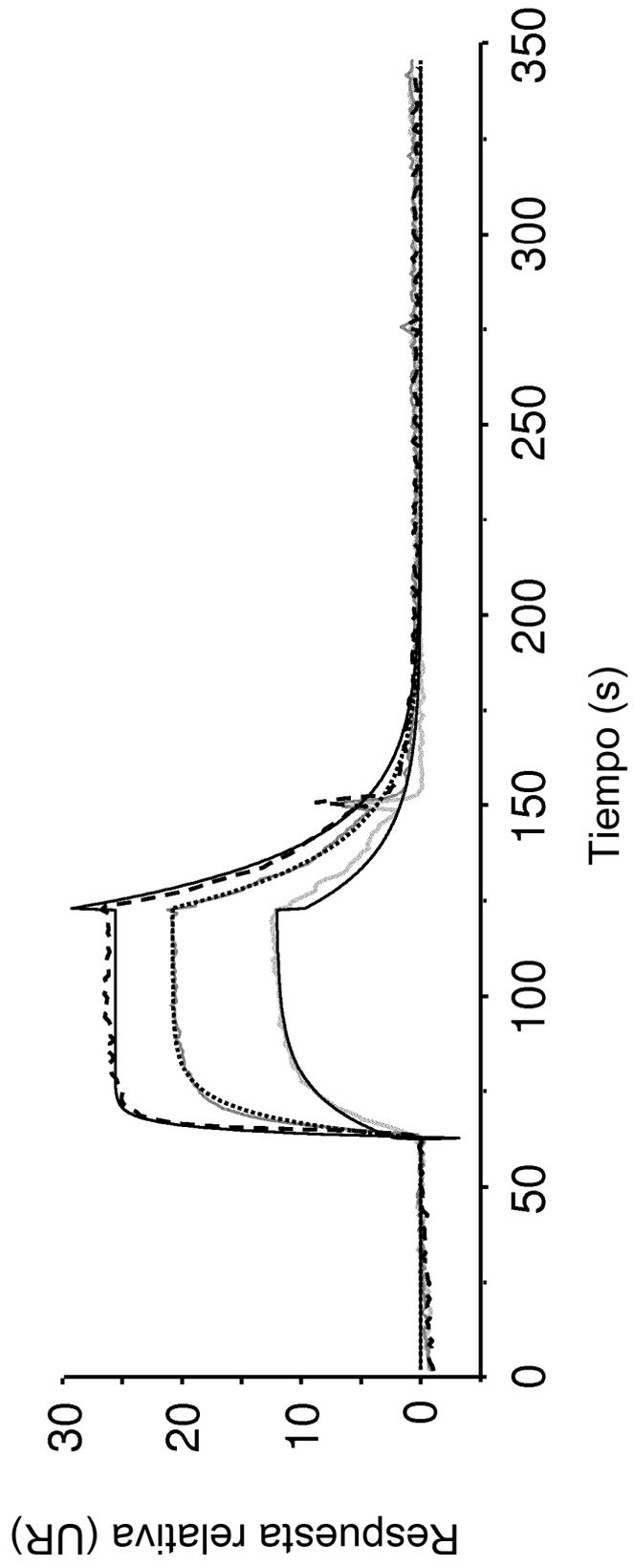


Figura 8

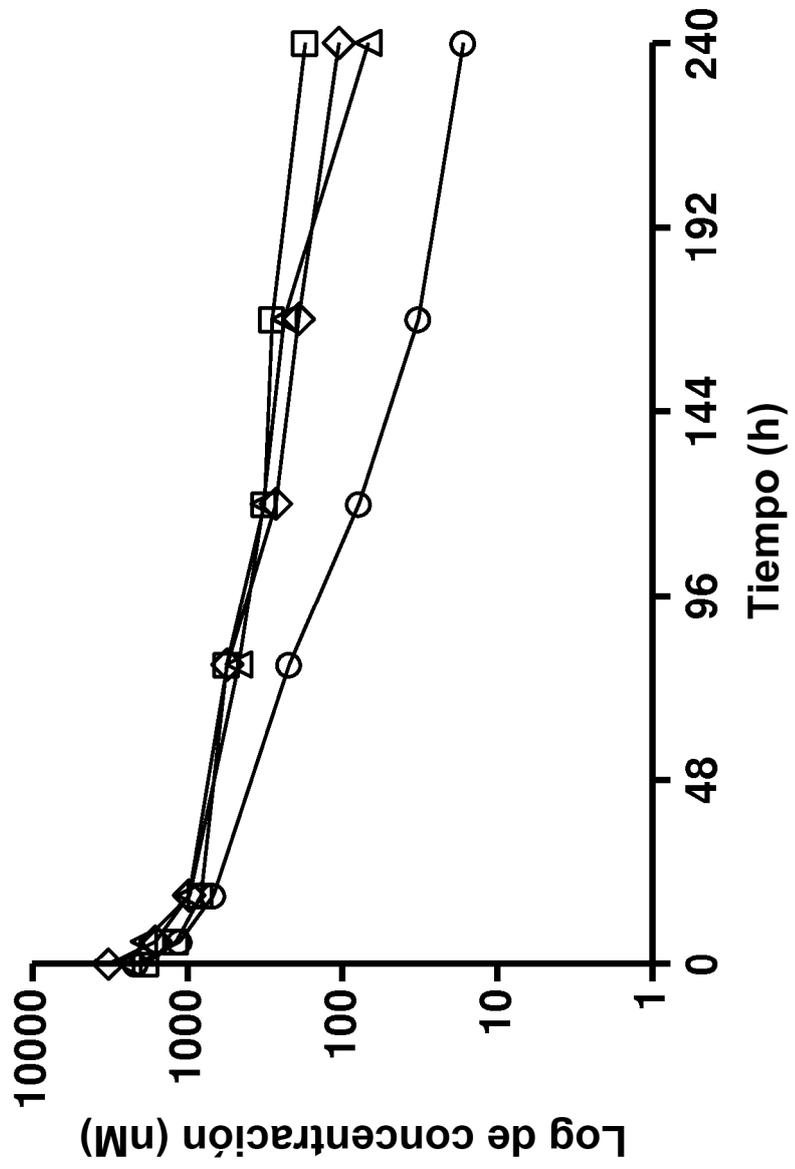


Figura 9

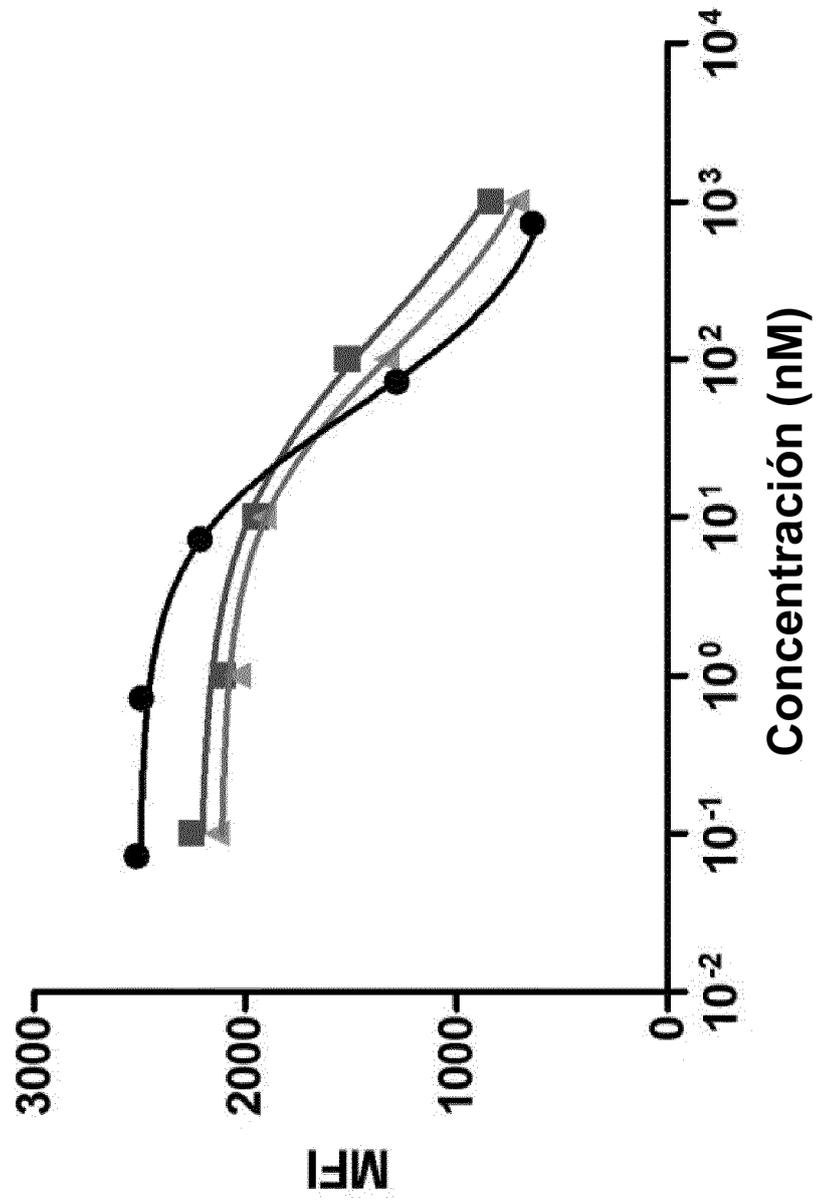


Figura 10

