

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 664 328**

(51) Int. Cl.:
C07K 14/765 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/EP2013/055487**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13135896**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13709457 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2825556**

(54) Título: **Variantes de albúmina**

(30) Prioridad:

**16.03.2012 EP 12160007
04.05.2012 WO PCT/EP2012/058206
05.10.2012 EP 12187326
02.11.2012 EP 12191086
08.11.2012 EP 12191854**

(73) Titular/es:

**ALBUMEDIX A/S (100.0%)
Lottenborgvej 26
2800 Kgs. Lyngby, DK**

(72) Inventor/es:

DELAHAY, KAREN ANN

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

19.04.2018

(74) Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 664 328 T3

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

DESCRIPCIÓN

Variantes de albúmina

5 Referencia a un listado de secuencias

[0001] Esta aplicación contiene un listado de secuencias en formato legible por ordenador.

10 Antecedentes de la invención

10 Campo de la invención

[0002] La invención se refiere a variantes de albúmina o fragmentos de las mismas o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma que tienen un cambio en la afinidad de enlace al FcRn y/o un cambio en la vida media en comparación con la albúmina, fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende albúmina o un fragmento de la misma. La invención permite ajustar a medida la afinidad de enlace y/o la vida media de una albúmina a los requisitos y deseos de un usuario o aplicación.

20 Descripción de la técnica relacionada

[0003] La albúmina es una proteína que se encuentra de forma natural en el plasma sanguíneo de los mamíferos, donde es la proteína más abundante. Tiene funciones importantes en el mantenimiento de la presión osmótica deseada de la sangre y también en el transporte de varias sustancias en el flujo sanguíneo. Se han caracterizado las albúminas de muchas especies entre las que se incluyen el humano, cerdo, ratón, rata, conejo y cabra, y estas comparten un alto grado de homología de secuencia y de estructura.

[0004] La albúmina se enlaza *in vivo* a su receptor, el receptor Fc neonatal (FcRn) "Brambell" y se sabe que esta interacción es importante para la vida media del plasma de la albúmina. El FcRn es una proteína ligada a membrana, expresada en muchos tipos de células y tejidos. Se ha descubierto que el FcRn salva a la albúmina de la degradación intracelular (Roopenian D. C. y Akilesh, S. (2007), Nat. Rev. Immunol 7, 715-725.). El FcRn es una molécula bifuncional que contribuye a mantener un alto nivel de IgG y albúmina en el suero en mamíferos tales como los seres humanos.

[0005] Mientras que la interacción FcRn-inmunoglobulina (IgG) se ha caracterizado en la técnica anterior, la interacción FcRn-albúmina no está tan bien caracterizada. El principal sitio de unión del FcRn se localiza dentro del DIII (381-585), (Andersen *et al* (2010), Clinical Biochemistry 43, 367-372). Se ha demostrado que una serie de aminoácidos clave son importantes en el enlace, sobre todo las histidinas H464, H510 y H536 y Lys500 (Andersen *et al* (2010), Nat. Commun. 3:610. DOI:10.1038/ncomms1607). Los datos indican que la IgG y la albúmina se enlanzan de manera no cooperativa a sitios diferentes en el FcRn (Andersen *et al*. (2006), Eur. J. Immunol 36, 3044-3051; Chaudhury *et al*. (2006), Biochemistry 45, 4983-4990.).

[0006] Se conoce que el FcRn de ratón se enlaza a la IgG de ratones y humanos mientras que el FcRn de humano parece ser más discriminatorio (Ober *et al*. (2001) Int. Immunol 13, 1551-1559). Andersen *et al*. (2010) Journal of Biological Chemistry 285(7):4826-36 describe la afinidad del FcRn de humano y ratón para cada una de la albúmina de ratón y de humano (todas las combinaciones posibles). No se observó enlace de albúmina en ninguna de las dos especies a pH fisiológico a ninguno de los dos receptores. A pH ácido, se observó una diferencia de 100 veces en la afinidad de enlace. En todos los casos, los enlaces de albúmina e IgG en cualquiera de las dos especies a ambos receptores fueron aditivos.

50 [0007] La albúmina de suero humano (HSA) se ha caracterizado bien como un polipéptido de 585 aminoácidos, cuya secuencia se puede encontrar en Peters, T., Jr. (1996) All about Albumin: Biochemistry, Genetics and Medical, Applications pp10, Academic Press, Inc., Orlando (ISBN 0-12-552110-3). Tiene un enlace característico a su receptor FcRn, dónde se enlaza a pH 6,0, pero no a pH 7,4.

55 [0008] Se ha descubierto que la vida media del plasma de la HSA es aproximadamente de 19 días. Se ha identificado una variante natural que tiene una vida media del plasma inferior (Peach, R. J. y Brennan, S. O., (1991) Biochim Biophys Acta.1097:49-54) con la sustitución D494N. Esta sustitución generó un sitio de N-glicosilación en esta variante, que no está presente en la albúmina de tipo salvaje. No se sabe si la glicosilación o el cambio de aminoácidos es responsable del cambio en la vida media del plasma.

60 [0009] La albúmina tiene una larga vida media del plasma y, debido a esta propiedad, se ha sugerido su uso en la administración de fármacos. La albúmina se ha conjugado a compuestos beneficiosos farmacéuticamente (WO2000/69902) y se ha observado que el conjugado mantenía la larga vida media del plasma de la albúmina. La vida media del plasma resultante del conjugado fue considerablemente más larga de manera general que la vida media del plasma del compuesto terapéutico beneficioso solo.

[0010] Además, la albúmina se ha fusionado genéticamente a péptidos beneficiosos terapéuticamente (WO 2001/79271 A y WO2003/59934) con el resultado típico de que la fusión tiene la actividad del péptido beneficioso terapéuticamente y una vida media del plasma considerablemente más larga que la vida media del plasma de los péptidos beneficiosos terapéuticamente solos.

- 5 [0011] Otagiri *et al* (2009), Biol. Pharm. Bull. 32(4), 527-534, divulga más de 70 variantes de albúmina, se descubre que 25 de estas tienen mutaciones en el dominio III. Se ha mostrado que una variante natural que carece de los 175 últimos aminoácidos en el carboxilo terminal tiene una vida media reducida (Andersen *et al* (2010), Clinical Biochemistry 43, 367-372). Iwao *et al* (2007) estudiaron la vida media de las variantes de 10 albúmina humana de origen natural utilizando un modelo de ratón y descubrieron que K541E y K560E tenían una vida media reducida, E501K y E570K tenían una vida media aumentada y K573E casi no tenía ningún efecto en la vida media (Iwao, et. Al. (2007) B.B.A. Proteins and Proteomics 1774, 1582-1590). Galliano *et al* (1993) 15 Biochim. Biophys. Acta 1225, 27-32 divulga una variante natural E505K. Minchiotti *et al* (1990) divulga una variante natural K536E. Minchiotti *et al* (1987) Biochim. Biophys. Acta 916, 411-418, divulga una variante natural K574N. Takahashi *et al* (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 84, 4413-4417, divulga una variante natural D550G. Carlson *et al* (1992). Proc. Nat. Acad. Sci. EE.UU. 89, 8225-8229, divulga una variante natural D550A. El número 20 de registro de entrada de la base de datos NCBI 103600 divulga diferentes mutaciones de albúmina. Chen *et al* 2003 Proteins 52(1): 80-87 divulga un algoritmo de acoplamiento de proteínas. Sugio *et al* 1999 Protein Engineering 12(6): 439-446 divulga una estructura cristalina de albúmina de suero humano.
- 25 [0012] WO2011/051489 y WO 2012/150319 (PCT/EP2012/058206) divulgan una serie de mutaciones puntuales en la albúmina que modulan el enlace de la albúmina al FcRn, WO2010/092135 divulga una serie de mutaciones puntuales en la albúmina que aumentan el número de tioles disponibles para conjugación en la albúmina, la divulgación no se pronuncia sobre el efecto de las mutaciones en el enlace de la albúmina al FcRn. 30 WO2011/103076 divulga variantes de albúmina, donde cada una contiene una sustitución en el dominio III de la HSA. WO2012/112188 divulga variantes de albúmina que contienen sustituciones en el dominio III de la HSA. WO2009/126920 divulga variantes de albúmina de humano donde uno o más residuos de aminoácidos expuestos a la superficie se sustituyen por cisteína.
- 35 [0013] La albúmina tiene la capacidad para enlazar una serie de ligandos y estos se asocian (asociados) con la albúmina. Esta propiedad se ha utilizado para extender la vida media del plasma de fármacos que tienen la capacidad para enlazar de manera no covalente con la albúmina. Esto también se puede conseguir mediante el enlace de un compuesto beneficioso farmacéutico, que tiene pocas propiedades de enlace o ninguna a la albúmina, a una fracción con propiedades de enlace a albúmina, véase artículo de revisión y la referencia en el mismo, Kratz (2008) Journal of Controlled Release 132, 171-183.
- 40 [0014] La albúmina se usa en preparaciones de compuestos beneficiosos farmacéuticamente, donde tal preparación puede ser, por ejemplo, pero no de forma limitativa, una nanopartícula o micropartícula de albúmina. En estos ejemplos, la administración de un compuesto o mezcla de compuestos beneficiosos farmacéuticamente 45 puede beneficiarse de la alteración en la afinidad de la albúmina a su receptor donde se ha mostrado que el compuesto beneficioso se asocia con la albúmina para los medios de administración. No está claro qué determina la vida media del plasma de los asociados (por ejemplo, pero no limitado a, Levemir®, Kurtzhals P *et al.* Biochem. J. 1995; 312:725-731), conjugados o polipéptidos de fusión formados, pero parece ser un resultado de la combinación de la albúmina y el compuesto/polipéptido beneficioso farmacéuticamente seleccionado. Sería deseable poder controlar la vida media del plasma de determinados conjugados de albúmina, asociados o polipéptidos de fusión a albúmina de modo que se pueda conseguir una vida media más larga o más corta del plasma que las dadas por los componentes de la asociación, conjugación o fusión, con el objetivo de poder diseñar un fármaco particular según las peculiaridades de la indicación que debe ser tratada.
- 50 [0015] Se conoce que la albúmina se acumula y se cataboliza en tumores; también se ha mostrado que se acumula en las articulaciones inflamadas de pacientes con artritis reumatoide. Véase el artículo de revisión y la referencia en el mismo, Kratz (2008) Journal of Controlled Release 132, 171-183. Se prevé que las variantes de HSA con afinidad aumentada al FcRn serían ventajosas para la administración de compuestos beneficiosos farmacéuticamente.
- 55 [0016] Puede incluso ser deseable tener variantes de albúmina que tengan poco enlace o nada al FcRn para proporcionar vidas medias más cortas o farmacocinéticas de suero controladas como se describe por Kenanova *et al* (2009) J. Nucl. Med.; 50 (Suplemento 2): 1582.
- 60 [0017] Kenanova *et al* (2010, Protein Engineering, Design & Selection 23(10): 789-798; WO2010/118169) divulga un modelo de acoplamiento que comprende un modelo estructural del dominio III de la HSA (resuelto a pH 7 a 8) y un modelo estructural del FcRn (resuelto a pH 6,4). Kenanova *et al* divulga que las posiciones 464, 505, 510, 531 y 535 en el dominio III interactúan potencialmente con el FcRn. Las histidinas en las posiciones 464, 510 y 535 se identificaron como que eran de interés particular por Chaudhury *et al.*, (2006, *op. cit.*) y se demostró que estas tenían una reducción significativa en la afinidad y una vida media más corta en ratón por Kenanova (2010, *op. cit.*). Sin embargo, los estudios de Kenanova *et al* se limitan al dominio III de la HSA y, por lo tanto, no

consideran la HSA en su configuración intacta nativa. Además, las posiciones identificadas suponen una reducción en la afinidad para el receptor FcRn.

5 [0018] La presente invención proporciona otras variantes que tienen afinidad de enlace modulada (es decir, alterada) al receptor FcRn. La fracción o fracciones de albúmina pueden, por lo tanto, usarse para ajustar a medida la afinidad de enlace al FcRn y/o la vida media de polipéptidos de fusión, conjugados, asociados, nanopartículas y composiciones que comprenden la fracción de albúmina.

Resumen de la invención

10 [0019] La presente invención se refiere a un polipéptido que es una variante de albúmina, fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende dicha albúmina variante o un fragmento de la misma, polipéptido que tiene al menos el 80 % de identidad con la longitud total de la SEQ ID N°: 2, y comprende sustituciones, en posiciones correspondientes a las posiciones 83, 111 y 573 de la SEQ ID N°: 2, y tiene una afinidad de enlace más fuerte al FcRn y/o una vida media del plasma más larga en comparación con la afinidad de enlace al FcRn o la vida media del plasma de una albúmina progenitora que comprende la misma secuencia que el polipéptido con la excepción de que esta no comprende las sustituciones en las posiciones correspondientes a las posiciones 83, 111 y 573 de la SEQ ID N°: 2.

15 [0020] La presente invención también se refiere a polinucleótidos aislados que codifican las variantes; constructos de ácido nucleico, vectores y células huésped que comprenden los polinucleótidos; y métodos de producción de las variantes.

20 [0021] La invención también se refiere a conjugados o asociados que comprenden la albúmina variante o fragmento de la misma según la invención y una fracción terapéutica beneficiosa o a un polipéptido de fusión que comprende una albúmina variante o fragmento de la misma de la invención y un polipéptido pareja de fusión.

25 [0022] La invención se refiere además a composiciones que comprenden la albúmina variante, el fragmento de la misma, el polipéptido de fusión que comprende la albúmina variante o el fragmento de la misma o los conjugados que comprenden la albúmina variante o el fragmento de la misma según la invención o los asociados que comprenden la albúmina variante o el fragmento de la misma según la invención. Las composiciones son preferiblemente composiciones farmacéuticas.

30 [0023] La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una albúmina variante, un fragmento de la misma, un polipéptido de fusión que comprende albúmina variante o un fragmento de la misma o conjugados que comprenden la albúmina variante o el fragmento de la misma, o asociados que comprenden la albúmina variante o el fragmento de la misma.

35 [0024] La invención también se refiere al uso de las variantes, fragmentos, polipéptidos de fusión, conjugados, asociados, nanopartículas y micropartículas.

40 [0025] La invención también se refiere a un método para preparar una albúmina variante, un fragmento de la misma, un polipéptido de fusión que comprende albúmina variante o un fragmento de la misma o conjugados que comprenden la albúmina variante o el fragmento de la misma, o asociados que comprenden la albúmina variante o el fragmento de la misma.

Breve descripción de las figuras

45 [0026]

50 Figura 1: Alineamiento múltiple de secuencias de aminoácidos de (i) HSA madura de longitud total (Hu_1_2_3), (ii) una variante de albúmina que comprende el dominio I y el dominio III de la HSA (Hu_1_3), (iii) una variante de albúmina que comprende el dominio II y el dominio III de la HSA (Hu_2_3), (iv) albúmina de *Macaca mulatta* de longitud total (Mac_mul), (v) albúmina de *Rattus norvegicus* (rata) de longitud total y (vi) albúmina de *Mus musculus* (ratón) de longitud total. Las posiciones 500, 550 y 573 (con respecto a la HSA de longitud total) se indican mediante flechas. En la figura 1, se hace referencia a los dominios I, II y III como 1, 2 y 3 (respectivamente).

55 Figura 2: Alineamiento múltiple de la secuencia de aminoácidos de albúmina madura de humano, oveja, ratón, conejo y cabra y albúminas inmaduras de chimpancé ("chimp"), macaco, hámster, cobaya, rata, vaca, caballo, asno, perro, pollo y cerdo. Los aminoácidos de inicio y fin de los dominios 1, 2 y 3 (como definidos por Dockal *et al* (*The Journal of Biological Chemistry*, 1999, Vol. 274(41): 29303-29310)) se indican respecto a la albúmina de humano madura.

60 Figura 3: Grupos conservados de aminoácidos basados en sus propiedades.

65 Figura 4: Representación del modelo de acoplamiento de shFcRn-HSA. (A-B) Se muestran dos orientaciones del complejo. La albúmina se muestra mediante un diagrama de relleno de espacio, el FcRn se muestra como un diagrama de lazo. La interfaz de enlace nuclear de la HSA se destaca en

rosa (en la escala de grises, esta se ve como la región más oscura (casi negra); DI (CBI)), mientras que el área localizada distalmente de la interfaz se muestra como DII (naranja) y DIII se divide en subdominios DIIIa (de color es cian) y DIIIb (de color es azul).

5 Figura 5: Enlace de shFcRn de WT HSA, HSA K573P y HSA N111Q/K573P a pH 5,5, se inyectaron muestras sobre shFcRn-HIS inmovilizado (~1500-2500 RU) a pH 5,5.

Figura 6: Un modelo de acoplamiento de shFcRn-HSA propuesto, que muestra la relación espacial entre shFcRn (diagrama de relleno de espacio) y HSA (diagrama de lazo) DI, DII y DIII con bucles de HSA que comprenden las posiciones 78 a 88 y 108 a 112.

10 Definiciones

[0027] **Variante:** el término "variante" significa un polipéptido derivado de una albúmina progenitora mediante una o más (varias) alteraciones, es decir, una sustitución, inserción, y/o delección, en una o más (varias) posiciones. Una sustitución significa un reemplazo de un aminoácido que ocupa una posición con un aminoácido diferente; una delección significa una extracción de un aminoácido que ocupa una posición; y una inserción significa añadir 1 o más (varios), tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, preferiblemente de 1 a 3 aminoácidos inmediatamente adyacentes un aminoácido que ocupa una posición. En relación con las sustituciones, "inmediatamente adyacente" puede ser en el lado N ("aguas arriba") o el lado C ("aguas abajo") del aminoácido que ocupa una posición ("el mencionado aminoácido"). Por lo tanto, para un aminoácido llamado/numerado "X", la inserción puede ser en la posición "X+1" ("aguas abajo") o en la posición "X-1" ("aguas arriba").

[0028] **Mutante:** el término "mutante" significa un polinucleótido que codifica una variante.

[0029] **Albúmina de tipo salvaje:** el término albúmina "de tipo salvaje" (WT) significa albúmina que tiene la misma secuencia de aminoácidos que la que se encuentra de forma natural en un animal o en un ser humano.

[0030] **Albúmina progenitora:** el término "progenitor" o "albúmina progenitora" significa una albúmina a la que se hace una alteración mediante la acción del hombre para producir las variantes de albúmina de la invención. El progenitor puede ser un polipéptido de origen natural (de tipo salvaje) o un alelo del mismo, o incluso una variante del mismo.

[0031] **Albúmina:** las albúminas son proteínas y constituyen la proteína más abundante en el plasma de los mamíferos y las albúminas de un gran número de mamíferos se han caracterizado mediante métodos bioquímicos y/o mediante información secuencial. Varias albúminas, por ejemplo, la albúmina de suero humano (HSA), también se han caracterizado cristalográficamente y se ha determinado la estructura (HSA: He xM, Carter DC (julio de 1992). "Atomic structure and chemistry of human serum albumin". Nature 358 (6383): 209-15; albúmina de caballo: Ho, J.X. et al. (2001). X-ray and primary structure of horse serum albumin (*Equus caballus*) at 0.27-nm resolution. Eur J Biochem. 215(1):205-12).

[0032] El término "albúmina" significa una proteína que tiene una estructura tridimensional (terciaria) idéntica y/o muy similar a la HSA o los dominios de la HSA y tiene propiedades similares a la HSA o a los dominios pertinentes. Las estructuras tridimensionales similares son, por ejemplo, las estructuras de las albúminas de las especies aquí mencionadas. Algunas de las principales propiedades de la albúmina son i) su capacidad para regular el volumen de plasma (actividad oncótica), ii) una larga vida media del plasma de alrededor de 19 días ± 5 días, iii) enlace al FcRn, iv) enlace de ligandos, por ejemplo, enlace de moléculas endógenas tales como compuestos acídicos lipofílicos que incluyen bilirrubina, ácidos grasos, hemina y tiroxina (véase también la tabla 1 de Kragh-Hansen et al, 2002, Biol. Pharm. Bull. 25,695), v) enlace de pequeños compuestos orgánicos con características acídicas o electronegativas, por ejemplo, fármacos tales como warfarina, diazepam, ibuprofeno y paclitaxel (véase también la tabla 1 de Kragh-Hansen et al, 2002, Biol. Pharm. Bull. 25, 695). No se necesita conseguir todas estas propiedades para caracterizar una proteína o fragmento como una albúmina. Si un fragmento, por ejemplo, no comprende un dominio responsable del enlace de ciertos ligandos o compuestos orgánicos, tampoco se esperará que la variante de tal fragmento tenga esas propiedades.

[0033] Las albúminas tienen generalmente una larga vida media del plasma de aproximadamente 20 días o más larga, por ejemplo, la HSA tiene una vida media del plasma de 19 días. Se conoce que la larga vida media del plasma de la HSA es mediada vía la interacción con su receptor FcRn, sin embargo, una comprensión o conocimiento del mecanismo exacto detrás de la larga vida media de la HSA no es esencial para la invención.

[0034] Como ejemplos de proteínas de albúmina según la invención se pueden mencionar la albúmina de suero humano (por ejemplo, AAA98797 o P02768-1, SEQ ID Nº: 2 (madura), SEQ ID Nº: 4 (inmadura)), albúmina de suero de primate, (tal como albúmina de suero de chimpancé (por ejemplo, secuencia predicha XP_517233.2 SEQ ID Nº: 5), albúmina de suero de gorila o albúmina de suero de macaco (por ejemplo, NP_001182578, SEQ ID Nº: 6), albúmina de suero de roedor (tal como albúmina de suero de hámster (por ejemplo, A6YF56, SEQ ID Nº: 7), albúmina de suero de cobaya (por ejemplo, Q6WDN9-1, SEQ ID Nº: 8), albúmina de suero de ratón (por ejemplo, AAH49971 o P07724-1 versión 3, SEQ ID Nº: 9) y albúmina de suero de rata (por ejemplo, AAH85359 o P02770-1 versión 2, SEQ ID Nº: 10), albúmina de suero de bovino (por ejemplo, albúmina de suero de vaca

P02769-1, SEQ ID Nº: 11), albúmina de suero de equino tal como albúmina de suero de caballo (por ejemplo, P35747-1, SEQ ID Nº: 12) o albúmina de suero de asno (por ejemplo, Q5XLE4-1, SEQ ID Nº: 13), albúmina de suero de conejo (por ejemplo, P49065-1 versión 2, SEQ ID Nº: 14), albúmina de suero de cabra (por ejemplo, ACF10391, SEQ ID Nº: 15), albúmina de suero de oveja (por ejemplo, P14639-1, SEQ ID Nº: 16), albúmina de suero de perro (por ejemplo, P49822-1, SEQ ID Nº: 17), albúmina de suero de pollo (por ejemplo, P19121-1 versión 2, SEQ ID Nº: 18) y albúmina de suero de cerdo (por ejemplo, P08835-1 versión 2, SEQ ID Nº: 19) o un polipéptido con al menos el 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o al menos 99 % de identidad de aminoácidos con tal albúmina. La albúmina progenitora o de referencia puede ser una variante artificial tal como HSA K573P (SEQ ID Nº: 3) o una albúmina químérica tal como el N-terminal de la HSA y el C-terminal de albúmina de macaco (SEQ ID Nº: 20), el N-terminal de la HSA y el C-terminal de albúmina de ratón (SEQ ID Nº: 21), el N-terminal de HSA y el C-terminal de albúmina de conejo (SEQ ID Nº: 22), el N-terminal de la HSA y el C-terminal de albúmina de oveja (SEQ ID Nº: 23).

[0035] Otros ejemplos de albúmina, que también se incluyen en el alcance de esta aplicación, incluyen ovoalbúmina (por ejemplo, P01012.pro: ovoalbúmina de pollo; O73860.pro: ovoalbúmina de pavo).

[0036] La HSA descrita en la SEQ ID Nº: 2, o cualquier alelo de origen natural de la misma, es la albúmina preferida (albúmina progenitora) según la invención. La HSA es una proteína que consiste en 585 residuos de aminoácidos y tiene un peso molecular de 67 kDa. En su forma natural no es glicosilada. La persona experta apreciará que alelos naturales pueden existir con esencialmente las mismas propiedades que la HSA, pero con uno o más (varios) cambios de aminoácidos en comparación con la SEQ ID Nº: 2, y los inventores también contemplan el uso de tales alelos naturales como albúmina progenitora según la invención.

[0037] La albúmina progenitora, un fragmento de la misma, o parte de albúmina de un polipéptido de fusión que comprende albúmina o un fragmento de la misma según la invención tiene preferiblemente una identidad de secuencia con la secuencia de HSA mostrada en la SEQ ID Nº: 2 de al menos el 60 %, preferiblemente al menos el 70 %, preferiblemente al menos el 80 %, preferiblemente al menos el 85 %, preferiblemente al menos el 86 %, preferiblemente al menos el 87 %, preferiblemente al menos el 88 %, preferiblemente al menos el 89 %, preferiblemente al menos el 90 %, preferiblemente al menos el 91 %, preferiblemente al menos el 92 %, preferiblemente al menos el 93 %, preferiblemente al menos el 94 %, preferiblemente al menos el 95 %, más preferido al menos el 96 %, más preferido al menos el 97 %, más preferido al menos el 98 % y más preferido al menos el 99 %. Se prefiere que la albúmina progenitora mantenga al menos una de las propiedades principales de la albúmina o una estructura terciaria similar como una albúmina, tal como la HSA. La identidad de secuencia puede ser sobre la longitud total de la SEQ ID Nº: 2 o sobre una molécula que consiste en o que comprende un fragmento tal como uno o más (varios) dominios de la SEQ ID Nº: 2 tal como una molécula que consiste en o que comprende un dominio III (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 27), una molécula que consiste en o que comprende un dominio II y dominio III (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 25), una molécula que consiste en o que comprende un dominio I y dominio III (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 24), una molécula que consiste en o que comprende dos copias del dominio III (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 26), una molécula que consiste en o que comprende tres copias del dominio III (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 28) o una molécula que consiste en o que comprende un dominio I y dos copias del dominio III (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 29).

[0038] El progenitor preferiblemente comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID Nº: 4 (secuencia inmadura de HSA) o la SEQ ID Nº: 2 (secuencia madura de HSA).

[0039] En otra forma de realización, el progenitor es una variante alélica del polipéptido maduro de la SEQ ID Nº: 2.

[0040] La albúmina progenitora se puede codificar mediante un polinucleótido que hibrida bajo condiciones de muy baja astringencia, condiciones de baja astringencia, condiciones de media astringencia, condiciones de media alta astringencia, condiciones de alta astringencia alta, o condiciones de muy alta astringencia con (i) la secuencia codificante del polipéptido maduro de la SEQ ID Nº: 1, o (ii) la cadena complementaria de longitud total de (i) (J. Sambrook, E.F. Fritsch, y T. Maniatis, 1989, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2^a edición, Cold Spring Harbor, Nueva York).

[0041] El polinucleótido de la SEQ ID Nº: 1 o una subsecuencia de la misma, al igual que la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID Nº: 2 o un fragmento de la misma, se pueden utilizar para diseñar sondas de ácido nucleico para identificar y clonar ADN que codifica un progenitor de cepas de diferentes géneros o especies según métodos bien conocidos en la técnica. En particular, tales sondas se pueden usar para la hibridación con la genómica o el ADNc del género o especie de interés, siguiendo procedimientos de transferencia de Southern estándar, para identificar y aislar el gen correspondiente de la misma. Tales sondas pueden ser considerablemente más cortas que la secuencia en su totalidad, pero deberían tener una longitud de al menos 14, por ejemplo, al menos 25, al menos 35, o al menos 70 nucleótidos. Preferiblemente, la sonda de ácidos nucleicos es de al menos 100 nucleótidos de longitud, por ejemplo, al menos 200 nucleótidos, al menos 300 nucleótidos, al menos 400 nucleótidos, al menos 500 nucleótidos, al menos 600 nucleótidos, al menos 700 nucleótidos, al menos 800 nucleótidos, o al menos 900 nucleótidos de longitud. Se pueden usar tanto sondas de

ADN como de ARN. Las sondas se marcan típicamente para la detección del gen correspondiente (por ejemplo, con ^{32}P , ^{3}H , ^{35}S , biotina, o avidina). La invención abarca tales sondas.

5 [0042] Se puede examinar una biblioteca de ADN o ADNc genómico obtenido a partir de tales otros organismos para ADN que hibrida con las sondas descritas anteriormente y codifica un progenitor. El ADN genómico u otro de tales otros organismos se puede separar por electroforesis en gel de agarosa o de poliacrilamida, u otras técnicas de separación. El ADN de las bibliotecas o el ADN separado se puede transferir a e inmovilizarse en nitrocelulosa u otro material portador adecuado. Para identificar un clon o ADN que es homólogo a la SEQ ID N°: 1 o una subsecuencia de la misma, el material portador se usa en una transferencia de Southern.

10 10 [0043] Para los fines de la invención, la hibridación indica que el polinucleótido hibrida a una sonda de nucleótido marcado que corresponde con el polinucleótido mostrado en la SEQ ID N°: 1, su cadena complementaria, o una subsecuencia de la misma, bajo condiciones de baja a muy alta astringencia. Las moléculas a las que la sonda hibrida se pueden detectar utilizando, por ejemplo, película de rayos X o cualquiera de los otros medios de detección conocidos en la técnica.

15 20 [0044] La sonda de ácido nucleico puede comprender o consistir en la secuencia codificante del polipéptido maduro de la SEQ ID N°: 1, es decir, los nucleótidos 1 a 1785 de la SEQ ID N°: 1. La sonda de ácido nucleico puede comprender o consistir en un polinucleótido que codifica el polipéptido de la SEQ ID N°: 2 o un fragmento del mismo.

25 30 [0045] Para sondas largas de al menos 100 nucleótidos de longitud, se definen condiciones de muy baja a muy alta astringencia como prehibridación e hibridación a 42 °C en 5X SSPE, 0,3 % de SDS, 200 microgramos/ml de ADN de esperma de salmón cortado y desnaturalizado, y o 25 % de formamida para astringencias muy bajas y bajas, 35 % de formamida para astringencias medias y medio altas, o 50 % formamida para astringencias altas y muy altas, siguiendo procedimientos de transferencia de Southern estándar durante de 12 a 24 horas de manera óptima. El material portador se lava finalmente tres veces cada una durante 15 minutos utilizando 2X SSC, 0,2 % de SDS a 45 °C (astringencia muy baja), 50 °C (astringencia baja), 55 °C (astringencia media), 60 °C (astringencia medio alta), 65 °C (astringencia alta), o 70 °C (astringencia muy alta).

35 40 [0046] Para sondas cortas que tienen una longitud de aproximadamente 15 nucleótidos a aproximadamente 70 nucleótidos, se definen condiciones de astringencia como prehibridación e hibridación a de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C por debajo de la T_m calculada utilizando el cálculo según Bolton y McCarthy (1962, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 48: 1390) en 0,9 M de NaCl, 0,09 M de Tris-HCl a pH 7,6, 6 mM de EDTA, 0,5 % de NP-40, 1X solución de Denhardt, 1 mM de pirofosfato de sodio, 1 mM de fosfato monobásico de sodio, 0,1 mM de ATP, y 0,2 mg de ARN de levadura por ml siguiendo procedimientos de transferencia de Southern estándar durante de 12 a 24 horas de manera óptima. El material portador se lava finalmente una vez en 6X SCC más 0,1 % de SDS durante 15 minutos y dos veces cada una durante 15 minutos utilizando 6X SSC a de 5 °C a 10 °C por debajo de la T_m calculada.

45 50 [0047] El progenitor se puede codificar mediante un polinucleótido con una identidad de secuencia con la secuencia codificante del polipéptido maduro de la SEQ ID N°: 1 de al menos el 60 %, por ejemplo, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 %, o el 100 %, que codifica un polipéptido que es capaz de funcionar como una albúmina. En una forma de realización, el progenitor se codifica mediante un polinucleótido que comprende o consiste en la SEQ ID N°: 1.

55 60 [0048] **Fracción de albúmina:** se puede hacer referencia a la parte de albúmina de un polipéptido de fusión, conjugado, asociado, nanopartícula o composición que comprende la variante de albúmina o el fragmento de la misma según la invención como una "fracción de albúmina" o "componente de albúmina". Un polipéptido según la invención puede comprender o consistir en una fracción de albúmina.

65 65 [0049] **FcRn y shFcRn:** el término "FcRn" significa el receptor Fc neonatal humano (FcRn). ShFcRn es una forma recombinante soluble de FcRn. hFcRn es un heterodímero de la SEQ ID N°: 30 (cadena pesada truncada del receptor Fc del tipo de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (FCGRT)) y la SEQ ID N°: 31 (beta-2-microglobulina).

Juntas, las SEQ ID N°: 30 y 31 forman hFcRn.

70 75 [0050] **Variante aislada:** el término "variante aislada" significa una variante que se modifica por la acción del hombre y se separa completa o parcialmente de al menos un componente con el cual ocurre de manera natural. El término "variante aislante" significa una variante en una forma o entorno que no ocurre en la naturaleza. Ejemplos no limitativos de sustancias aisladas incluyen (1) cualquier variante que ocurra de forma no natural, (2) cualquier variante a la que se quite al menos parcialmente uno o más (varios) o la totalidad de los constituyentes que ocurren de forma natural con los cuales se asocia por naturaleza; (3) cualquier variante modificada por la acción del hombre con relación al polipéptido del que se deriva (por ejemplo, el polipéptido del que se deriva como se encuentra en la naturaleza); o (4) cualquier variante modificada mediante el aumento de la cantidad de

la variante con respecto a otros componentes con los que se asocia de forma natural (por ejemplo, copias múltiples de un gen que codifica la sustancia; uso de un promotor más fuerte que el promotor asociado de forma natural al gen que codifica la sustancia). Una variante aislada puede estar presente en una muestra de caldo de fermentación. La variante puede ser al menos 1 % pura, por ejemplo, al menos 5 % pura, al menos 10 % pura, al menos 20 % pura, al menos 40 % pura, al menos 60 % pura, al menos 80 % pura, y al menos 90 % pura, como determinado por SDS-PAGE o GP-HPLC.

[0051] **Variante sustancialmente pura:** el término "variante sustancialmente pura" significa una preparación que contiene como mucho 10 %, como mucho 8 %, como mucho 6 %, como mucho 5 %, como mucho 4 %, como mucho 3 %, como mucho 2 %, como mucho 1 %, y como mucho 0,5 % en peso de otro material de polipéptido con el cual se asocia originalmente o recombinantemente. Preferiblemente, la variante es al menos 92 % pura, por ejemplo, al menos 94 % pura, al menos 95 % pura, al menos 96 % pura, al menos 97 % pura, al menos 98 % pura, al menos 99 %, al menos 99,5 % pura, y 100 % pura en peso del material de polipéptido total presente en la preparación. La pureza se puede determinar por SDS-PAGE o GP-HPLC. Las variantes de la invención están preferiblemente en una forma sustancialmente pura. Esto se puede conseguir, por ejemplo, preparando la variante por métodos recombinantes bien conocidos y por métodos de purificación.

[0052] **Polipéptido maduro:** el término "polipéptido maduro" significa un polipéptido en su forma final después de la traducción y cualquier modificación postraduccional, tal como procesamiento del N-terminal, truncamiento del C-terminal, glicosilación, fosforilación, etc. El polipéptido maduro puede ser los aminoácidos 1 a 585 de la SEQ ID Nº: 2, por ejemplo, con alteraciones según la invención y/o con la inclusión de cualquier modificación postraduccional.

[0053] **Secuencia codificante del polipéptido maduro:** el término "secuencia codificante del polipéptido maduro" significa un polinucleótido que codifica un polipéptido de albúmina maduro. La secuencia codificante del polipéptido maduro puede ser los nucleótidos 1 a 1758 de la SEQ ID Nº: 1, por ejemplo, con las inclusiones requeridas para codificar una variante según la invención.

[0054] **Identidad de secuencia:** la relación entre dos secuencias de aminoácidos o entre dos secuencias de nucleótidos se describe por el parámetro "identidad de secuencia".

[0055] Para los fines de la invención, el grado de identidad de secuencia entre dos secuencias de aminoácidos se determina utilizando el algoritmo de Needleman-Wunsch (Needleman y Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48: 443-453) como se implementa en el programa Needle del paquete EMBOSS (EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, Rice et al., 2000, Trends Genet. 16: 276-277), preferiblemente versión 3.0.0 o posterior, más preferiblemente versión 5.0.0 o posterior. Los parámetros opcionales usados son penalización por apertura de espacio de 10, penalización por extensión de espacio de 0,5, y la matriz de sustitución EBLOSUM62 (versión EMBOSS de BLOSUM62). El resultado de Needle marcado como "mayor identidad" (obtenido utilizando la opción no reducida) se usa como el porcentaje de identidad y se calcula de la siguiente manera:

$$(residuos idénticos \times 100) / (\text{longitud de la alineación} - \text{número total de espacios en la alineación})$$

[0056] Para los fines de la invención, el grado de identidad de secuencia entre dos secuencias de desoxirribonucleótidos se determina utilizando el algoritmo de Needleman-Wunsch (Needleman y Wunsch, 1970, *supra*) como se implementa en el programa Needle del paquete EMBOSS (The European Molecular Biology Open Software Suite, Rice et al., 2000, *supra*), preferiblemente versión 3.0.0 o posterior, más preferiblemente versión 5.0.0 o posterior. Los parámetros opcionales usados son penalización por apertura de espacio de 10, penalización por extensión de espacio de 0,5, y la matriz de sustitución EDNAFULL (versión EMBOSS de NCBI NUC4.4). El resultado de Needle marcado como "mayor identidad" (obtenido utilizando la opción no reducida) se usa como la identidad de porcentaje y se calcula de la siguiente manera:

$$(desoxirribonucleótidos idénticos \times 100) / (\text{longitud de la alineación} - \text{número total de espacios en la alineación})$$

[0057] **Fragmento:** el término "fragmento" significa un polipéptido que tiene uno o más (varios) aminoácidos eliminados del amino y/o carboxilo terminal de una albúmina y/o una región interna de la albúmina que ha retenido la capacidad para enlazar al FcRn. Los fragmentos pueden consistir en una secuencia ininterrumpida derivada de HSA o pueden comprender dos o más (varias) secuencias derivadas de HSA. Los fragmentos según la invención tienen un tamaño superior a aproximadamente 20 residuos de aminoácidos, preferiblemente más de 30 residuos de aminoácidos, más preferido más de 40 residuos de aminoácidos, más preferido más de 50 residuos de aminoácidos, más preferido más de 75 residuos de aminoácidos, más preferido más de 100 residuos de aminoácidos, más preferido más de 200 residuos de aminoácidos, más preferido más de 300 residuos de aminoácidos, aún más preferido más de 400 residuos de aminoácidos y más preferido más de 500 residuos de aminoácidos. Un fragmento puede comprender o consistir en uno o más dominios de albúmina tales como DI +

DII, DI + DIII, DII + DIII, DIII + DIII, DI + DIII + DIII, DIII + DIII + DIII, o fragmentos de tales dominios o combinaciones de dominios.

[0058] Los dominios I, II y III se pueden definir con referencia a la HSA (SEQ ID Nº: 2). Por ejemplo, el dominio I de HSA puede consistir en o comprender los aminoácidos 1 a 194 (\pm 1 a 15 aminoácidos) de la SEQ ID Nº: 2, el dominio II de HSA puede consistir en o comprender los aminoácidos 192 (\pm 1 a 15 aminoácidos) a 387 (\pm 1 a 15 aminoácidos) de la SEQ ID Nº: 2 y el dominio III puede consistir en o comprender los residuos de aminoácidos 381 (\pm 1 a 15 aminoácidos) a 585 (\pm 1 a 15 aminoácidos) de la SEQ ID Nº: 2. " \pm 1 a 15 aminoácidos" significa que el número de residuos se puede desviar en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 aminoácidos del C-terminal y/o del N-terminal de la posición del aminoácido mencionado. Ejemplos de los dominios I, II y III se describen por Dockal *et al* (The Journal of Biological Chemistry, 1999, Vol. 274(41): 29303-29310) y Kjeldsen *et al* (Protein Expression and Purification, 1998, Vol 13: 163-169) y se tabulan a continuación.

Residuos de aminoácidos de dominios I, II y III de HSA con referencia a la SEQ ID Nº: 2	Dockal <i>et al</i>	Kjeldsen <i>et al</i>
Dominio I	1 a 197	1 a 192
Dominio II	189 a 385	193 a 382
Dominio III	381 a 585	383 a 585

[0059] La persona experta puede identificar los dominios I, II y III en albúminas no humanas mediante el alineamiento de la secuencia de aminoácidos con HSA, por ejemplo, usando el algoritmo de Needleman-Wunsch (Needleman y Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48: 443-453) como se implementa en el programa Needle del paquete EMBOSS (EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, Rice *et al.*, 2000, Trends Genet. 16: 276-277), preferiblemente versión 3.0.0 o posterior, más preferiblemente versión 5.0.0 o posterior. Los parámetros opcionales usados son penalización por apertura de espacio de 10, penalización por extensión de espacio de 0,5, y la matriz de sustitución EBLOSUM62 (versión EMBOSS de BLOSUM62). Otro software adecuado incluye MUSCLE ((Multiple sequence comparison by log-expectation, Robert C. Edgar, versión 3.6, <http://www.drive5.com/muscle>; Edgar (2004) Nucleic Acids Research 32(5), 1792-97 y Edgar (2004) BMC Bioinformatics, 5(1):113), que se puede usar con los ajustes por defecto como se describen en la guía del usuario (versión 3.6, septiembre de 2005). Las versiones de MUSCLE posteriores a la 3.6 también se pueden usar para cualquier aspecto de la invención). Ejemplos de alineamientos adecuados se proporcionan en las figuras 1 y 2.

[0060] Se prefiere que los dominios tengan al menos el 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 % de identidad o el 100 % de identidad con el dominio I, II o III de HSA (SEQ ID Nº: 2).

[0061] **Variante alélica:** el término "variante alélica" significa cualquiera de dos o más (varias) formas alternativas de un gen que ocupan el mismo locus cromosómico. La variación alélica surge naturalmente a través de mutación y puede resultar en polimorfismo dentro de las poblaciones. Las mutaciones genéticas pueden ser silenciosas (sin cambio en el polipéptido codificado) o pueden codificar polipéptidos con secuencias de aminoácidos alteradas. Una variante alélica de un polipéptido es un polipéptido codificado por una variante alélica de un gen.

[0062] **Secuencia codificante:** el término "secuencia codificante" significa un polinucleótido, que especifica directamente la secuencia de aminoácidos de su producto de polipéptido traducido. Los límites de la secuencia codificante se determinan generalmente por un marco de lectura abierto, que empieza normalmente con el codón de inicio ATG o codones de inicio alternativos tales como GTG y TTG y termina con un codón de terminación tal como TAA, TAG y TGA. La secuencia codificante puede ser un ADN, ADNc, sintético, o polinucleótido recombinante.

[0063] **ADNc:** el término "ADNc" significa una molécula de ADN que se puede preparar por transcripción inversa a partir de una molécula de ARNm madura empalmada, obtenida a partir de una célula eucariota. El ADNc carece de secuencias de intrones que pueden estar presentes en el ADN genómico correspondiente. La transcripción de ARN inicial primario es un precursor para el ARNm que se procesa a través de una serie de pasos, que incluyen el empalme, antes de aparecer como ARNm empalmado maduro.

[0064] **Constructo de ácido nucleico:** el término "constructo de ácido nucleico" significa una molécula de ácido nucleico, bien monocatenario o bicatenario, que se aísla a partir de un gen de origen natural o se modifica para contener segmentos de ácido nucleico de un modo que no existiría de otra manera en la naturaleza o que es sintético. El término constructo de ácido nucleico es sinónimo del término "casete de expresión cuando el constructo de ácido nucleico contiene las secuencias de control requeridas para la expresión de una secuencia codificante de la invención.

[0065] **Secuencias de control:** el término "secuencias de control" significa todos los componentes (por ejemplo, secuencias de ácido nucleico) necesarios para la expresión de un polinucleótido que codifica una variante de la invención. Cada secuencia de control puede ser nativa (es decir, a partir del mismo gen) o foránea (es decir, a

partir de un gen diferente) al polinucleótido que codifica la variante o nativa o foránea entre sí. Tales secuencias de control incluyen, pero de forma no limitativa, un líder, una secuencia de poliadenilación, una secuencia de propéptidos, un promotor, una secuencia de péptido señal y un terminador de transcripción. Como mínimo, las secuencias de control incluyen un promotor y señales de parada de transcripción y traducción. Las secuencias de control se pueden proporcionar con conectores para el fin de introducir sitios de restricción específicos que faciliten la unión de las secuencias de control en la región de codificación del polinucleótido que codifica una variante.

[0066] **Operativamente enlazado:** el término "operativamente enlazado" significa una configuración en la que una secuencia de control se coloca en una posición apropiada en relación con la secuencia de codificación de un polinucleótido de manera que la secuencia de control dirige la expresión de la secuencia codificante.

[0067] **Expresión:** el término "expresión" incluye cualquier paso implicado en la producción de la variante entre los que se incluyen, pero de forma no limitativa, transcripción, modificación postranscripcional, traducción, modificación postraduccional y secreción.

[0068] **Vector de expresión:** el término "vector de expresión" significa una molécula de ADN lineal o circular que comprende un polinucleótido que codifica una variante y está operativamente enlazado a nucleótidos adicionales (por ejemplo, secuencias de control) que proporcionan su expresión.

[0069] **Célula huésped:** el término "célula huésped" significa cualquier tipo de célula que es susceptible a transformación, transfección, transducción y/o similares con un constructo de ácido nucleico o vector de expresión que comprende un polinucleótido de la presente invención. El término "célula huésped" abarca cualquier descendiente de una célula madre que no es idéntico a la célula madre debido a mutaciones que ocurren durante la replicación.

[0070] **Vida media del plasma:** la vida media del plasma se determina idealmente *in vivo* en individuos adecuados. Sin embargo, dado que requiere mucho tiempo, es costoso y hay inevitablemente cuestiones éticas relacionadas con hacer experimentos en animales o en el hombre, es deseable usar un ensayo *in vitro* para determinar si la vida media del plasma se extiende o se reduce. Se sabe que el enlace de albúmina a su receptor FcRn es importante para la vida media del plasma y la correlación entre enlace al receptor y vida media del plasma es que una afinidad más alta de la albúmina a su receptor lleva a una vida media del plasma más larga. Así, para la invención, una afinidad más alta de la albúmina al FcRn se considera indicativa de una vida media del plasma aumentada y una afinidad inferior de la albúmina a su receptor se considera indicativa de una vida media del plasma reducida.

[0071] En esta aplicación y en las reivindicaciones, el enlace de albúmina a su receptor FcRn se describe utilizando el término afinidad y las expresiones "más fuerte" o "más débil". Así, se debería entender que una molécula con una afinidad más alta al FcRn que la HSA se considera que se enlaza más fuerte al FcRn que la HSA y una molécula con una afinidad inferior al FcRn que la HSA se considera que se enlaza más débil al FcRn que la HSA.

[0072] Los términos "vida media del plasma más larga" o "vida media del plasma más corta" y expresiones similares se entiende que están en relación con el progenitor correspondiente o referencia o molécula de albúmina correspondiente. Así, una vida media del plasma más larga respecto a una albúmina variante de la invención significa que la variante tiene una vida media del plasma más larga que la albúmina correspondiente que tiene las mismas secuencias salvo la alteración (las alteraciones) aquí descrita(s), por ejemplo, en una o más (varias) posiciones en el dominio I y una o más (varias) posiciones en el dominio III (por ejemplo, en la SEQ ID N°: 2).

[0073] **Referencia:** una referencia es una albúmina, fusión, conjugado, composición, asociado o nanopartícula con el que se compara una variante de albúmina, fusión, conjugado, composición, asociado o nanopartícula. La referencia puede comprender o consistir en albúmina de longitud total (tal como HSA o un alelo natural de la misma) o un fragmento de la misma. También se puede referir a una referencia como una albúmina, fusión, conjugado, composición, asociado o nanopartícula "correspondiente" con la que se compara una variante de albúmina, fusión, conjugado, composición, asociado o nanopartícula. Una referencia puede comprender o consistir en HSA (SEQ ID N°: 2) o un fragmento, fusión, conjugado, asociado, nanopartícula o micropartícula de la misma. Preferiblemente, la referencia es idéntica al polipéptido, polipéptido de fusión, conjugado, composición, asociado, nanopartícula o micropartícula según la invención ("que se está estudiando") con la excepción de la fracción de albúmina. Preferiblemente la fracción de albúmina de la referencia comprende o consiste en una albúmina (por ejemplo, HSA, SEQ ID N°: 2) o un fragmento de la misma. La secuencia de aminoácidos de la fracción de albúmina de la referencia puede tener una longitud más larga que, más corta que o, preferiblemente, igual (\pm 1 a 15 aminoácidos) que la secuencia de amino de la fracción de albúmina del polipéptido, polipéptido de fusión, conjugado, composición, asociado, nanopartícula o micropartícula según la invención ("que se está estudiando").

[0074] **Posiciones de aminoácidos equivalentes:** en esta especificación, las posiciones de aminoácidos se definen en la relación con la albúmina de suero humano maduro de longitud total (es decir, sin secuencia líder, SEQ ID Nº: 2). Sin embargo, la persona experta entiende que la invención también se refiere a variantes de albúminas no humanas, por ejemplo, aquellas aquí descritas y/o fragmentos de una albúmina humana o no humana. Las posiciones equivalentes se pueden identificar en fragmentos de albúmina de suero humano, en albúminas de animales y en fragmentos, fusiones y otros derivados o variantes de las mismas comparando secuencias de aminoácidos usando alineamiento por pares (por ejemplo, ClustalW) o alineamiento múltiple (por ejemplo, MUSCLE). Por ejemplo, la fig. 1 muestra que posiciones equivalentes a 500, 550 y 573 en la albúmina de suero humano de longitud total se identifican fácilmente en fragmentos de albúmina de suero humano y en albúminas de otras especies. Las posiciones 500, 550 y 573 se indican mediante flechas. Se proporcionan detalles adicionales en la tabla siguiente.

Ejemplo de identificación de posiciones equivalentes en HSA, albúminas de animales y fragmentos de albúmina

Organismo (número de registro proteína)	Albúmina			Posición equivalente a la albúmina de suero humano (aminoácido nativo):		
	Longitud total o fragmento	Detalles del fragmento	Longitud total de la proteína madura	500 (K)	550 (D)	573 (K)
<i>Homo sapiens</i> (AAA98797)	Longitud total	-	585	500 (K)	550 (D)	573 (K)
<i>Homo sapiens</i>	Fragmento	DI, DIII	399	314 (K)	364 (D)	387 (K)
<i>Homo sapiens</i>	Fragmento	DI, DIII	403	318 (K)	368 (D)	391 (K)
<i>Macaca mulatta</i> (NP_001182578)	Longitud total	-	584	500 (K)	550 (N)	573 (P)
<i>Rattus norvegicus</i> (AAH85359)	Longitud total	-	584	500 (K)	550 (D)	573 (P)
<i>Mus musculus</i> (AAH49971)	Longitud total	-	584	500 (K)	550 (D)	573 (P)

[0075] La fig. 1 se generó con MUSCLE utilizando los parámetros por defecto que incluyen el resultado en formato ClustalW 1.81. Los datos del resultado en crudo se sombrearon utilizando BoxShade 3.21 (http://www.ch.embnet.org/software/BOX_form.html) usando formato de resultado: RTF_new: tamaño de fuente: 10; línea de consenso: sin línea de consenso; fracción de secuencias (que deben coincidir para el sombreado): 0,5; formato de secuencia de entrada: ALN. Por lo tanto, en esta especificación, las posiciones de aminoácidos definidas en la albúmina de suero humano también se aplican a posiciones equivalentes en fragmentos, derivados o variantes y fusiones de albúmina de suero humano, animales de otras especies y fragmentos y fusiones de las mismas. Tales posiciones equivalentes pueden tener (i) un número de residuos diferente en su proteína nativa y/o (ii) un aminoácido nativo diferente en su proteína nativa.

[0076] Asimismo, la fig. 2 muestra que posiciones equivalentes se pueden identificar en fragmentos (por ejemplo, dominios) de una albúmina con referencia a la SEQ ID Nº: 2 (HSA).

Convenciones para la designación de variantes

[0077] Para los fines de la presente invención, el polipéptido maduro descrito en la SEQ ID Nº: 2 se usa para determinar el residuo de aminoácidos correspondiente en otra albúmina. La secuencia de aminoácidos de otra albúmina se alinea con el polipéptido maduro descrito en la SEQ ID Nº: 2, y basándose en el alineamiento, el número de la posición del aminoácido que corresponde con cualquier residuo de aminoácidos en el polipéptido maduro descrito en la SEQ ID Nº: 2 se determina utilizando el algoritmo de Needleman-Wunsch (Needleman y Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48: 443-453) como se implementa en el programa Needle del paquete EMBOSS (EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, Rice et al., 2000, Trends Genet. 16: 276-277), preferiblemente versión 3.0.0 o posterior, más preferiblemente versión 5.0.0 o posterior.

[0078] La identificación del residuo de aminoácidos correspondiente en otra albúmina se puede determinar o confirmar mediante un alineamiento de secuencias de polipéptidos múltiple utilizando un programa informático adecuado entre los que se incluye, pero de forma no limitativa, "ClustalW" (Larkin et al., 2007, Bioinformatics 23: 2947-2948), MUSCLE (multiple sequence comparison by log-expectation; versión 3.5 o posterior; Edgar, 2004, Nucleic Acids Research 32: 1792-1797), MAFFT (versión 6.857 o posterior; Katoh y Kuma, 2002, Nucleic Acids Research 30: 3059-3066; Katoh et al., 2005, Nucleic Acids Research 33: 511-518; Katoh y Toh, 2007, Bioinformatics 23: 372-374; Katoh et al., 2009, Methods in Molecular Biology 537:39-64; Katoh y Toh, 2010, Bioinformatics 26: 1899-1900), y EMBOSS EMMA que utiliza ClustalW (1.83 o posterior; Thompson et al., 1994, Nucleic Acids Research 22: 4673-4680), usando sus respectivos parámetros por defecto.

[0079] Cuando el otro polipéptido (o proteína) ha divergido del polipéptido maduro de la SEQ ID N°: 2 de manera que la comparación basada en secuencias tradicional no logre detectar su correspondencia (Lindahl y Elofsson, 2000, J. Mol. Biol. 295: 613-615), se pueden usar otros algoritmos de comparación de secuencias por pares. Una

5 mayor sensibilidad en la búsqueda basada en secuencias se puede lograr utilizando programas de búsqueda que utilizan representaciones probabilísticas de familias de polipéptidos (perfiles) para buscar en bases de datos. Por ejemplo, el programa PSI-BLAST genera perfiles a través de un proceso de búsqueda en base de datos iterativa y es capaz de detectar homólogos remotos (Atschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402). Una sensibilidad aún mayor se puede conseguir si la familia o superfamilia para el polipéptido tiene uno o más (varios) representantes en las bases de datos de estructuras de proteínas. Los programas tales como 10 GenTHREADER (Jones, 1999, J. Mol. Biol. 287: 797-815; McGuffin y Jones, 2003, Bioinformatics 19: 874-881) utilizan información a partir de una variedad de fuentes (PSI-BLAST, predicción de estructuras secundarias, perfiles de alineamiento estructural y potenciales de solvatación) como entrada a una red neuronal que predice el pliegue estructural para una secuencia de consulta. De forma similar, el método de Gough *et al.*, 2000, J. Mol. 15 Biol. 313: 903-919, puede utilizarse para alinear una secuencia de estructura desconocida con los modelos de superfamilia presentes en la base de datos SCOP. Estos alineamientos se pueden a su vez usar para generar modelos de homología para el polipéptido y se puede evaluar la exactitud de tales modelos utilizando una variedad de herramientas desarrolladas para ese fin.

20 [0080] Para proteínas de estructura conocida, varias herramientas y recursos están disponibles para recuperar y generar alineamientos estructurales. Por ejemplo, las superfamilias de SCOP de proteínas se han alineado estructuralmente y esos alineamientos son accesibles y descargables. Dos o más estructuras de proteínas se pueden alinear utilizando una variedad de algoritmos tales como la matriz de alineamiento de distancias (Holm y Sander, 1998, Proteins 33: 88-96) o extensión combinatoria (Shindyalov y Bourne, 1998, Protein Engineering 11: 25 739-747), y la implementación de estos algoritmos se puede utilizar adicionalmente para consultar bases de datos de estructuras con una estructura de interés para descubrir posibles homólogos estructurales (por ejemplo, Holm y Park, 2000, Bioinformatics 16: 566-567).

30 [0081] En la descripción de las variantes de albúmina de la presente invención, la nomenclatura descrita a continuación está adaptada para facilidad de referencia. Se emplea la abreviatura de aminoácidos de una letra o de tres letras aceptada por la IUPAC. El término "mutación puntual" y/o "alteración" incluye delecciones, inserciones y sustituciones.

35 [0082] Sustituciones. Para una sustitución de aminoácidos, se usa la nomenclatura siguiente: aminoácido original, posición, aminoácido sustituido. Por consiguiente, por ejemplo, la sustitución de treonina con alanina en la posición 226 se designa como "Thr226Ala" o "T226A". Las mutaciones (o alteraciones) múltiples se separan mediante signos de suma ("+"), por ejemplo, "Gly205Arg + Ser411Phe" o "G205R + S411F", que representan 40 sustituciones en las posiciones 205 y 411 de glicina (G) con arginina (R) y serina (S) con fenilalanina (F), respectivamente. Las figuras también usan ("|"), por ejemplo, "E492T/N503D", esto se debería ver como intercambiable con ("+").

45 [0083] Delecciones. Para una delección de aminoácidos, se usa la nomenclatura siguiente: aminoácido original, posición*. Por consiguiente, la delección de glicina en la posición 195 se designa como "Gly195**" o "G195**". Las delecciones múltiples se separan mediante signos de suma ("+"), por ejemplo, "Gly195* + Ser411*" o "G195* + S411*".

50 [0084] Inserciones. Como se ha descrito anteriormente, una inserción puede ser en el lado de N ("aguas arriba"; "X-1") o en el lado de C ("aguas abajo", "X+1") del aminoácido que ocupa una posición ("el llamado aminoácido (u original)", "X").

55 [0085] Para una inserción de aminoácidos en el lado de C ("aguas abajo"; "X+1") del aminoácido original ("X"), se usa la nomenclatura siguiente: aminoácido original, posición, aminoácido original, aminoácido insertado. Por consiguiente, la inserción de lisina después de la glicina en la posición 195 se designa "Gly195GlyLys" o "G195GK". Una inserción de aminoácidos múltiples se designa [aminoácido original, posición, aminoácido original, aminoácido insertado #1, aminoácido insertado #2; etc.]. Por ejemplo, la inserción de lisina y alanina después de la glicina en la posición 195 se indica como "Gly195GlyLysAla" o "G195GKA".

60 [0086] En tales casos, el residuo (los residuos) de aminoácidos insertado(s) se numera(n) por la adición de letras minúsculas al número de posición del residuo de aminoácidos que precede al residuo (los residuos) de aminoácidos insertado(s). En el ejemplo anterior, la secuencia sería, por tanto:

Progenitor:	Variante:
195	195 195a 195b
G	G - K - A

[0087] Para una inserción de aminoácidos en el lado de N ("aguas arriba", "X-1") del aminoácido original (X), se usa la nomenclatura siguiente: aminoácido original, posición, aminoácido insertado, aminoácido original. Por consiguiente, la inserción de lisina (K) antes de la glicina (G) en la posición 195 se designa "Gly195LysGly" o "G195KG". Una inserción de múltiples aminoácidos se designa [aminoácido original, posición, aminoácido insertado #1, aminoácido insertado #2; etc., aminoácido original]. Por ejemplo, la inserción de lisina (K) y alanina (A) antes de la glicina en la posición 195 se indica como "Gly195LysAlaGly" o "G195KAG". En tales casos, el residuo (los residuos) de aminoácidos insertado(s) se numera(n) por la adición de letras minúsculas primero con el número de posición del residuo de aminoácidos seguido del residuo (los residuos) de aminoácidos insertado(s). En el ejemplo anterior, la secuencia sería, por tanto:

10

Progenitor:	Variante:
195	195a' 195b' 195
G	K - A - G

[0088] Alteraciones múltiples. Las variantes que comprenden alteraciones múltiples se separan mediante signos de suma ("+"), por ejemplo, "Arg170Tyr+Gly195Glu" o "R170Y+G195E", que representan una sustitución de tirosina y ácido glutámico por arginina y glicina en las posiciones 170 y 195, respectivamente.

15

[0089] Alteraciones diferentes (por ejemplo, sustituciones). Donde alteraciones diferentes (por ejemplo, sustituciones) se pueden introducir en una posición, las alteraciones diferentes (por ejemplo, sustituciones) se separan mediante una coma, por ejemplo, "Arg170Tyr,Glu" representa una sustitución de arginina con tirosina o ácido glutámico en la posición 170. Así, "Tyr167Gly,Ala + Arg170Gly,Ala" designa las variantes siguientes: "Tyr167Gly+Arg170Gly", "Tyr167Gly+Arg170Ala", "Tyr167Ala+Arg170Gly" y "Tyr167Ala+Arg170Ala".

20

Descripción detallada de la invención

[0090] La presente invención se refiere a un polipéptido que es una variante de albúmina, fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende dicha albúmina variante o un fragmento de la misma, polipéptido que tiene al menos el 80 % de identidad con la longitud total de la SEQ ID Nº: 2, y comprende sustituciones, en las posiciones correspondientes a las posiciones 83, 111 y 573 de la SEQ ID Nº: 2, y tiene una afinidad de enlace más fuerte al FcRn y/o una vida media del plasma más larga en comparación con la afinidad de enlace al FcRn o la vida media del plasma de una albúmina progenitora que comprende la misma secuencia que el polipéptido con la excepción de que no comprende las sustituciones en las posiciones correspondientes a las posiciones 83, 111 y 573 de la SEQ ID Nº: 2.

Variantes

[0091] Un primer aspecto de la invención proporciona un polipéptido que es una variante de albúmina, fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende dicha albúmina variante o un fragmento de la misma, polipéptido que tiene al menos el 80 % de identidad con la longitud total de la SEQ ID Nº: 2, y comprende sustituciones, en las posiciones correspondientes a las posiciones 83, 111 y 573 de la SEQ ID Nº: 2, y tiene una afinidad de enlace más fuerte al FcRn y/o una vida media del plasma más larga en comparación con la afinidad de enlace al FcRn o la vida media del plasma de una albúmina progenitora que comprende la misma secuencia que el polipéptido con la excepción de que no comprende las sustituciones en las posiciones correspondientes a las posiciones 83, 111 y 573 de la SEQ ID Nº: 2. Las alteraciones se pueden hacer en la SEQ ID Nº: 2.

[0092] Se prefiere que la albúmina progenitora y/o la albúmina variante comprenda o consista en:

45

- (a) un polipéptido con al menos el 60 % de identidad de secuencia con el polipéptido maduro de la SEQ ID Nº: 2;
- (b) un polipéptido codificado por un polinucleótido que hibrida bajo condiciones de baja astringencia con (i) la secuencia codificante del polipéptido maduro de la SEQ ID Nº: 1, o (ii) el complemento de longitud total de (i);
- (c) un polipéptido codificado por un polinucleótido con al menos el 60 % de identidad con la secuencia codificante del polipéptido maduro de la SEQ ID Nº: 1; y/o
- (d) un fragmento del polipéptido maduro de la SEQ ID Nº: 2.

55

[0093] Las variantes de albúmina o fragmentos de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina o fragmentos de la misma comprenden una o más (varias) alteraciones, tales como sustituciones, delecciones o inserciones en posiciones en el dominio I y una o más (varias) alteraciones, tales como sustituciones, delecciones o inserciones en posiciones en el dominio III del polipéptido maduro de la SEQ ID Nº: 2 o en posiciones equivalentes de otras albúminas o variantes o fragmentos de las mismas. Un codón de terminación se puede introducir además de las alteraciones aquí descritas y, si se introduce, está en la posición 574 o más aguas abajo (por ejemplo, en la SEQ ID Nº: 2 se introduce en la posición de 574 a 585).

- [0094] La albúmina variante, un fragmento de la misma, o parte de la albúmina de un polipéptido de fusión que comprende albúmina variante o un fragmento de la misma según la invención tiene generalmente una identidad de secuencia con la secuencia de HSA mostrada en la SEQ ID Nº: 2 de al menos el 80 %, preferiblemente al menos el 85 %, preferiblemente al menos el 90 %, más preferido al menos el 95 %, más preferido al menos el 96 %, más preferido al menos el 97 %, más preferido al menos el 98 % y más preferido al menos el 99 %. La variante tiene menos del 100 % de identidad con la SEQ ID Nº: 2.
- [0095] La albúmina variante, un fragmento de la misma, o parte de la albúmina de un polipéptido de fusión que comprende albúmina variante o un fragmento de la misma según la invención tiene generalmente una identidad de secuencia con la secuencia de la albúmina progenitora de al menos el 80 %, preferiblemente al menos el 85 %, preferiblemente al menos el 90 %, más preferido al menos el 95 %, más preferido al menos el 96 %, más preferido al menos el 97 %, más preferido al menos el 98 % y más preferido al menos el 99 %. La variante tiene menos del 100 % de identidad con la secuencia de la albúmina progenitora.
- [0096] En un aspecto, el número de alteraciones en las variantes de la invención es de 1 a 20, por ejemplo, de 1 a 10 y de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 alteraciones con respecto a la SEQ ID Nº: 2 o con respecto a la secuencia de la albúmina progenitora.
- [0097] La una o más (varias) alteraciones en el dominio I se pueden seleccionar de posiciones correspondientes a las posiciones de 78 a 88 (es decir 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88) y/o de 105 a 120 (es decir 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120) de la HSA (SEQ ID Nº: 2). En la HSA, las posiciones 78 a 88 forman un bucle y las posiciones 105 a 120 forman un bucle. Por lo tanto, las posiciones en bucles equivalentes de otras albúminas también se incluyen en la invención. Los residuos preferidos son residuos 81 a 85, particularmente 82 y 83, y residuos 110 a 114, particularmente 111 y 112.
- [0098] En la posición 82 de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas), se prefiere que la alteración sea una sustitución, tal como del aminoácido nativo a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, más preferido a Q, D o A, aún más preferido a D o A y de la forma más preferida a A. En la SEQ ID Nº: 2 el aminoácido nativo en la posición 82 es ácido glutámico, por lo tanto, no se prefiere una sustitución a ácido glutámico.
- [0099] En la posición 83 de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas), se prefiere que la alteración sea una sustitución, tal como del aminoácido nativo a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, más preferido a N, K o S, aún más preferido a N o K y de la forma más preferida a N. En la SEQ ID Nº: 2 el aminoácido nativo en la posición 82 es treonina, por lo tanto, no se prefiere una sustitución a treonina.
- [0100] En la posición 111 de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas), se prefiere que la alteración sea una sustitución, tal como del aminoácido nativo a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, más preferido a N, E, Q, D, G o H, aún más preferido a E o Q y de la forma más preferida a E. En la SEQ ID Nº: 2 el aminoácido nativo en la posición 111 es asparagina, por lo tanto, no se prefiere una sustitución a asparagina.
- [0101] En la posición 112 de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas), se prefiere que la alteración sea una sustitución, tal como del aminoácido nativo a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, más preferido a F, Y o W, aún más preferido a F o Y y de la forma más preferida a F. En la SEQ ID Nº: 2 el aminoácido nativo en la posición 112 es leucina, por lo tanto, no se prefiere una sustitución a leucina.
- [0102] En la posición 573 de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas), se prefiere que la alteración sea una sustitución, tal como del aminoácido nativo a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, más preferido a P, Y, W, H, F, T, I o V, aún más preferido a P, Y o W y de la forma más preferida a P. En la SEQ ID Nº: 2 el aminoácido nativo en la posición 573 es lisina, por lo tanto, no se prefiere una sustitución a lisina.
- [0103] Una variante de albúmina puede comprender alteraciones, por ejemplo, sustituciones, en las posiciones 82 y 83; de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas) de una albúmina, variante o fragmento de la misma, especialmente la SEQ ID Nº: 2.
- [0104] Una variante de albúmina puede comprender alteraciones, por ejemplo, sustituciones, en las posiciones 82 y 111; de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas) de una albúmina, variante o fragmento de la misma, especialmente la SEQ ID Nº: 2.
- [0105] Una variante de albúmina puede comprender alteraciones, por ejemplo, sustituciones, en las posiciones 82 y 112; de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas) de una albúmina, variante o fragmento de la misma, especialmente la SEQ ID Nº: 2.

[0122] Una variante de albúmina puede comprender alteraciones, por ejemplo, sustituciones, en las posiciones 111, 112, y 573; de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas) de una albúmina, variante o fragmento de la misma, especialmente la SEQ ID Nº: 2.

5 [0123] Una variante de albúmina puede comprender alteraciones, por ejemplo, sustituciones, en las posiciones 82, 83, 111, y 112; de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas) de una albúmina, variante o fragmento de la misma, especialmente la SEQ ID Nº: 2.

10 [0124] Una variante de albúmina puede comprender alteraciones, por ejemplo, sustituciones, en las posiciones 82, 83, 111, y 573; de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas) de una albúmina, variante o fragmento de la misma, especialmente la SEQ ID Nº: 2.

15 [0125] Una variante de albúmina puede comprender alteraciones, por ejemplo, sustituciones, en las posiciones 82, 83, 112, y 573; de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas) de una albúmina, variante o fragmento de la misma, especialmente la SEQ ID Nº: 2.

20 [0126] Una variante de albúmina puede comprender alteraciones, por ejemplo, sustituciones, en las posiciones 82, 111, 112, y 573; de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas) de una albúmina, variante o fragmento de la misma, especialmente la SEQ ID Nº: 2.

25 [0127] Una variante de albúmina puede comprender alteraciones, por ejemplo, sustituciones, en las posiciones 83, 111, 112, y 573; de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas) de una albúmina, variante o fragmento de la misma, especialmente la SEQ ID Nº: 2.

30 [0128] Una variante de albúmina puede comprender alteraciones, por ejemplo, sustituciones, en las posiciones 82, 83, 111, 112, y 573; de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas) de una albúmina, variante o fragmento de la misma, especialmente la SEQ ID Nº: 2.

35 [0129] Una variante de albúmina puede comprender alteraciones, por ejemplo, sustituciones, en las posiciones 425 y 573; de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas) de una albúmina, variante o fragmento de la misma, especialmente la SEQ ID Nº: 2.

[0130] Una variante de albúmina puede comprender alteraciones, por ejemplo, sustituciones, en las posiciones 505 y 573; de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas) de una albúmina, variante o fragmento de la misma, especialmente la SEQ ID Nº: 2.

40 [0131] Una variante de albúmina puede comprender alteraciones, por ejemplo, sustituciones, en las posiciones 527 y 573; de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas) de una albúmina, variante o fragmento de la misma, especialmente la SEQ ID Nº: 2.

45 [0132] Una variante de albúmina puede comprender alteraciones, por ejemplo, sustituciones, en las posiciones 534 y 573; de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas) de una albúmina, variante o fragmento de la misma, especialmente la SEQ ID Nº: 2.

50 [0133] Variantes de albúmina particularmente preferidas comprenden sustituciones T83N/N111E (por ejemplo, SEQ ID Nº: 32); T83N/N111E/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 33); T83N/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 34); T83K/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 38); E82A/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 39); L112F/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 40); E82D/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 43); P110G/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 44); N111D/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 60); N111G/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 61); N111H/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 62); E425A/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 64); E505Q/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 65); T527M/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 66); N111E/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 68); K534V/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 73); N111Q/K573P (por ejemplo, SEQ ID Nº: 74), que se describen con referencia a la HSA (SEQ ID Nº: 2). Otras variantes de albúmina preferidas comprenden sustituciones equivalentes en albúminas diferentes de la HSA (SEQ ID Nº: 2).

55 [0134] También, una variante de albúmina según la invención puede comprender una o más (varias) alteraciones en posiciones seleccionadas de 78 a 88 (78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91) y/o de 105 a 120 (105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120) y/o 425, 505, 510, 512, 524, 527, 531, 534, 569, 575 de la HSA (SEQ ID Nº: 2) o posiciones equivalentes de otras albúminas. Las alteraciones preferidas son sustituciones tales como las descritas para estas posiciones en el primer aspecto de la invención. Las sustituciones particularmente preferidas incluyen D108A (SEQ ID Nº: 59); D108E (por ejemplo, SEQ ID Nº: 70); N109K (por ejemplo, SEQ ID Nº: 69); P110G (por ejemplo, SEQ ID Nº: 42); N111D (por ejemplo, SEQ ID Nº: 46); N111E (por ejemplo, SEQ ID Nº: 67); N111G (por ejemplo, SEQ ID Nº: 48); N111H (por ejemplo, SEQ ID Nº: 49); N111K (por ejemplo, SEQ ID Nº: 54); L112F (por ejemplo, SEQ ID Nº: 37); E425A (por ejemplo, SEQ ID Nº: 63); E425K (por ejemplo, SEQ ID Nº: 55); E505Q (por ejemplo, SEQ ID Nº: 45); H510D (por ejemplo, SEQ ID Nº: 57); D512E (por ejemplo, SEQ ID Nº: 50); K524A (por ejemplo, SEQ ID Nº: 51); T527A (por ejemplo,

SEQ ID Nº: 52); T527M (por ejemplo, SEQ ID Nº: 47); E531 H (por ejemplo, SEQ ID Nº: 53); K534V (por ejemplo, SEQ ID Nº: 56); A569S (por ejemplo, SEQ ID Nº: 58); L575F (por ejemplo, SEQ ID Nº: 72); E82A (por ejemplo, SEQ ID Nº: 36); E82D (por ejemplo, SEQ ID Nº: 41); T83K (por ejemplo, SEQ ID Nº: 35); T83N (por ejemplo, SEQ ID Nº: 71), que se describen con referencia a la HSA (SEQ ID Nº: 2). Otras variantes de albúmina preferidas que comprenden una o más (varias) alteraciones pueden comprender sustituciones equivalentes en albúminas diferentes de la HSA (SEQ ID Nº: 2).

5 [0135] Se prefiere que la albúmina variante, un fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende la albúmina variante o fragmento de la misma tenga afinidad alterada de enlace al FcRn y/o una vida media del plasma alterada en comparación con la correspondiente albúmina progenitora o de referencia, fragmento de la misma, o polipéptido de fusión que comprende la albúmina variante o fragmento de la misma y/o una afinidad alterada de enlace al FcRn.

10 [0136] En una forma de realización particularmente preferida, la albúmina progenitora o de referencia es HSA (SEQ ID Nº: 2) y la albúmina variante, un fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende la albúmina variante o fragmento de la misma tiene afinidad alterada de enlace al FcRn y/o una vida media del plasma alterada en comparación con la HSA, el correspondiente fragmento o polipéptido de fusión que comprende HSA o fragmento de la misma y/o una afinidad alterada de enlace al FcRn.

15 [0137] La correlación entre enlace de la albúmina a su receptor y vida media del plasma se ha realizado por los presentes inventores basándose en el alelo de origen natural de la HSA D494N. Los inventores han analizado previamente este alelo y han descubierto que tiene una afinidad inferior a su receptor FcRn que la afinidad de la WT HSA al FcRn.

20 [0138] Además, se ha divulgado que un ratón transgénico que tiene el FcRn de ratón natural sustituido con FcRn de humano tiene un nivel de albúmina de suero más alto que el ratón normal (J Exp Med. (2003) 197(3):315-22). Los inventores han descubierto previamente que el FcRn de humano tiene una afinidad más alta a la albúmina de suero de ratón que la que tiene el FcRn de ratón a la albúmina de suero de ratón y, por lo tanto, el aumento observado en la albúmina de suero en los ratones transgénicos corresponde con una afinidad más alta entre la 25 albúmina de suero y su receptor, lo que confirma la correlación entre enlace de albúmina al FcRn y vida media del plasma. Además, se ha demostrado que variantes de albúmina que tienen poco enlace al FcRn o nada tienen una vida media reducida en un modelo de ratón, Kenanova *et al* (2009) J. Nucl. Med.; 50 (suplemento 2):1582).

30 [0139] Una manera de determinar si la afinidad de una albúmina variante al FcRn es más alta o inferior que la de la albúmina progenitora o de referencia es usar el ensayo de resonancia de plasmón de superficie (SPR) como se describe a continuación. La persona experta entenderá que otros métodos pueden ser útiles para determinar si la afinidad de una albúmina variante al FcRn es más alta o inferior a la afinidad de la albúmina progenitora o de referencia al FcRn, por ejemplo, determinación y comparación de las constantes de enlace KD. La afinidad de enlace (KD) entre una primera molécula (por ejemplo, ligando) y una segunda molécula (por ejemplo, receptor) 35 es una función de las constantes cinéticas para asociación (en índice, k_a) y disociación (fuera del índice; k_d) según $KD = k_d/k_a$. Así, según la invención, las albúminas variantes con una KD que es inferior a la KD a la HSA natural se consideran como que tienen una vida media del plasma más alta que la HSA y las albúminas variantes con una KD que es superior a la KD de la HSA natural se consideran como que tienen una vida media del plasma inferior que la HSA.

40 [0140] En una forma de realización de la invención, las variantes de albúmina o fragmentos de la misma, o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o un fragmento de la misma según la invención tienen una vida media del plasma que es más larga que la vida media del plasma de la albúmina progenitora o de referencia, fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende la albúmina progenitora o de referencia 45 o un fragmento de la misma y/o una afinidad de enlace más fuerte al FcRn.

50 [0141] En otra forma de realización, las variantes de albúmina o fragmentos de la misma, o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma según la invención tienen una vida media del plasma que es más corta que la vida media del plasma de la albúmina progenitora o de referencia, fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende la albúmina progenitora o de referencia o un fragmento de la misma y/o una afinidad de enlace más débil al FcRn.

55 [0142] Además de las alteraciones en las posiciones en los dominios I (tales como en el bucle de 78 a 88 y/o en el bucle de 105 a 120 como se describe aquí) y III (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas), la albúmina variante o fragmentos de la misma, o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma según la invención pueden contener sustituciones, delecciones o inserciones adicionales en otras posiciones de las moléculas. Tales sustituciones, delecciones o inserciones adicionales pueden ser útiles para alterar otras propiedades de las moléculas tales como, pero de forma no limitativa, glicosilación alterada; introducción de grupos reactivos de la superficie tales como grupos tiol, eliminación/generación de un sitio de carbamilación; etc.

[0143] Los residuos que se pueden alterar para proporcionar residuos reactivos en la superficie y que ventajosamente podrían ser aplicados a la invención se han descrito en WO2010/092135. Los residuos particularmente preferidos incluyen las posiciones correspondientes a posiciones en la SEQ ID Nº: 2.

5 [0144] Como ejemplos de alteraciones que se pueden hacer en la SEQ ID Nº: 2 o en posiciones correspondientes en otras albúminas con el fin de proporcionar un grupo tiol reactivo en la superficie se incluyen alteraciones que corresponden con las siguientes alteraciones en la SEQ ID Nº: 2: L585C, D1C, A2C, D562C, A364C, A504C, E505C, T79C, E86C, D129C, D549C, A581C, D121C, E82C, S270C, A578C, L595LC, D1DC, A2AC, D562DC, A364AC, A504AC, E505EC, T79TC, E86EC, D129DC, D549DC, A581AC, A581AC, D121DC, E82EC, S270SC, S579AC, C360*, C316*, C75*, C168*, C558*, C361*, C91*, C124*, C169* y C567*. Alternativamente un residuo de cisteína se puede añadir al N o C terminal de la albúmina. El término "tiol reactivo" significa y/o incluye un grupo tiol proporcionado por una Cys que no es disulfuro conectado a una cisteína y/o que está disponible estéricamente para enlazarse a una pareja tal como una pareja de conjugación.

15 Polipéptidos de fusión

20 [0145] Un segundo aspecto de la invención se refiere a polipéptidos de fusión. Por lo tanto, las variantes de albúmina o fragmentos de la misma según la invención se pueden fusionar con una pareja de fusión de polipéptido que no sea albúmina. La pareja de fusión puede ser en principio cualquier polipéptido, pero generalmente se prefiere que la pareja de fusión sea un polipéptido con propiedades terapéuticas, profilácticas (incluida vacuna), diagnósticas, de formación de imágenes u otras propiedades beneficiosas. Se puede hacer referencia a tales propiedades como "propiedades farmacéuticamente beneficiosas". Los polipéptidos de fusión que comprenden albúmina o fragmentos de la misma se conocen en la técnica. Se ha descubierto que tales polipéptidos de fusión que comprenden albúmina o un fragmento de la misma y un polipéptido pareja de fusión tienen una vida media del plasma más larga en comparación con el polipéptido pareja de fusión sin fusionarse solo. Según la invención, es posible alterar la vida media del plasma de los polipéptidos de fusión según la invención en comparación con los polipéptidos de fusión correspondientes de la técnica anterior. "Alterar" incluye tanto aumentar la vida media del plasma como disminuir la vida media del plasma. Se prefiere aumentar la vida media del plasma. La invención permite ajustar a medida la vida media a un periodo deseado.

25 [0146] Uno o más (varios) polipéptidos con propiedades terapéuticas, profilácticas (incluida vacuna), diagnósticas, de formación de imágenes u otras propiedades beneficiosas se pueden fusionar al N-terminal, al C-terminal de la albúmina, insertar en un bucle en la estructura de la albúmina o cualquier combinación de los mismos. Puede o no comprender secuencias de conexión que separan los distintos componentes del polipéptido de fusión.

30 [0147] Las enseñanzas sobre las fusiones de albúmina o un fragmento de la misma se conocen en la técnica y la persona experta reconocerá que tales enseñanzas también se pueden aplicar a la invención. WO 2001/79271A (particularmente la página 9 y/o la tabla 1), WO 2003/59934 (particularmente la tabla 1), WO03/060071 (particularmente la tabla 1) y WO01/079480 (particularmente la tabla 1) también contienen ejemplos de polipéptidos terapéuticos, profilácticos (incluida vacuna), diagnósticos, de formación de imágenes u otros polipéptidos beneficios que se pueden fusionar a la albúmina o fragmentos de la misma, y estos ejemplos se aplican también a la invención.

35 [0148] Las preferencias adicionales para el segundo aspecto de la invención incluyen aquellas del primer aspecto de la invención y aquellas previstas bajo el duodécimo aspecto de la invención. La persona experta entiende que cualquier aspecto de la invención se puede combinar con otro aspecto o aspectos de la invención y/o con una o más (varias) de las preferencias para los aspectos de la invención y/o otras descripciones hechas en este documento.

40 Polinucleótidos

45 [0149] Un tercer aspecto de la invención se refiere a polinucleótidos aislados que codifican cualquiera de las variantes o polipéptidos de fusión de la invención. El polinucleótido puede ser un polinucleótido aislado. El polinucleótido puede estar comprendido en un vector (tal como un plásmido) y/o en una célula huésped.

50 [0150] Las preferencias adicionales para el tercer aspecto de la invención incluyen aquellas del primer aspecto de la invención y aquellas previstas bajo el duodécimo aspecto de la invención. La persona experta entiende que cualquier aspecto de la invención se puede combinar con otro aspecto o aspectos de la invención y/o con una o más (varias) de las preferencias para los aspectos de la invención y/o otras descripciones hechas en este documento.

55 Constructos de ácido nucleico

60 [0151] Un cuarto aspecto de la invención se refiere a constructos de ácido nucleico que comprenden un polinucleótido que codifica una variante o polipéptido de fusión de la invención conectado operativamente a una

o más (varias) secuencias de control que dirigen la expresión de la secuencia codificante en una célula huésped adecuada bajo condiciones compatibles con las secuencias de control.

5 [0152] Un polinucleótido se puede manipular de diversas maneras para proporcionar una expresión de una variante. La manipulación del polinucleótido antes de su inserción en un vector puede ser deseable o necesaria dependiendo del vector de expresión. Las técnicas para la modificación de polinucleótidos utilizando métodos de ADN recombinante se conocen en la técnica.

10 [0153] La secuencia de control puede ser una secuencia promotora, que se reconoce mediante una célula huésped para la expresión del polinucleótido. La secuencia promotora contiene secuencias de control transcripcionales que median la expresión de la variante. El promotor puede ser cualquier secuencia de ácido nucleico que muestra actividad transcripcional en la célula huésped que incluye promotores mutantes, truncados e híbridos, y se puede obtener a partir de genes que codifican polipéptidos extracelulares o intracelulares bien homólogos o bien heterólogos a la célula huésped.

15 [0154] En una huésped de levadura, se obtienen promotores útiles a partir de los genes para enolasa de *Saccharomyces cerevisiae* (ENO-1), proteasa A de *Saccharomyces cerevisiae* (PRA1), proteasa B de *Saccharomyces cerevisiae* (PRB1), factor de alargamiento de traducción de *Saccharomyces cerevisiae* (TEF1), factor de alargamiento de traducción de *Saccharomyces cerevisiae* (TEF2), galactoquinasa de *Saccharomyces cerevisiae* (GAL1), alcohol deshidrogenasa/gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa de *Saccharomyces cerevisiae* (ADH1, ADH2/GAP), triosa fosfato isomerasa de *Saccharomyces cerevisiae* (TPI), metalotioneína de *Saccharomyces cerevisiae* (CUP1), y 3-fosfoglicerato quinasa de *Saccharomyces cerevisiae*. Otros promotores útiles para células huésped de levadura se describen por Romanos *et al.*, 1992, Yeast 8: 423-488.

25 [0155] La persona experta conoce promotores útiles para usar en células de arroz y de mamíferos, tales como CHO o HEK. En una huésped de arroz, se obtienen promotores útiles a partir del gen de ARN 35S del virus del mosaico de la coliflor 35S (CaMV35S), alcohol deshidrogenasa de maíz (Adh1) y alfa Amy3.

30 [0156] En una célula huésped de mamífero, tal como CHO o HEK, se obtienen promotores útiles a partir del promotor híbrido de citomegalovirus (CMV) y CAG (híbrido de elemento intensificador temprano de CMV y promotor de beta-actina de pollo), virus de la vacuolización de simio 40 (SV40).

35 [0157] La secuencia de control también puede ser una secuencia de terminación de transcripción adecuada, que se reconoce por una célula huésped para terminar la transcripción. La secuencia de terminación está conectada operativamente al terminal 3' del polinucleótido que codifica la variante. Se puede utilizar cualquier terminador que sea funcional en la célula huésped.

40 [0158] Los terminadores preferidos para células huésped de levadura se obtienen a partir de los genes para enolasa de *Saccharomyces cerevisiae*, citocromo C de *Saccharomyces cerevisiae* (CYC1), alcohol deshidrogenasa de *Saccharomyces cerevisiae* (ADH1) y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa de *Saccharomyces cerevisiae*. Otros terminadores útiles para células huésped de levadura se describen por Romanos *et al.*, 1992, *supra*. La persona experta conoce terminadores útiles para usar en las células de arroz y de mamíferos, tales como CHO o HEK. Por ejemplo, en una huésped de arroz, se obtienen terminadores preferidos a partir de nopalina sintasa de *Agrobacterium tumefaciens* (Nos) y gen de ARN 35S del virus del mosaico de la coliflor (CaMV35S).

45 [0159] La secuencia de control también puede ser una secuencia líder adecuada, una región no traducida de un ARNm que es importante para la traducción por la célula huésped. La secuencia líder está conectada operativamente al terminal 5' del polinucleótido que codifica la variante. Se puede utilizar cualquier secuencia líder que sea funcional en la célula huésped.

50 [0160] Los líderes adecuados para células huésped de levadura se obtienen a partir de los genes para enolasa de *Saccharomyces cerevisiae* (ENO-1), 3-fosfoglicerato quinasa de *Saccharomyces cerevisiae*, factor alfa de *Saccharomyces cerevisiae*, y alcohol deshidrogenasa/gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa de *Saccharomyces cerevisiae* (ADH2/GAP).

55 [0161] La secuencia de control también puede ser una secuencia de poliadenilación, una secuencia conectada operativamente al terminal 3' de la secuencia de codificación de la variante y, cuando se transcribe, se reconoce por la célula huésped como una señal para añadir residuos de poliadenosina para el ARNm transcrit. Se puede utilizar cualquier secuencia de poliadenilación que sea funcional en la célula huésped.

60 [0162] Las secuencias de poliadenilación útiles para células huésped de levadura se describen por Guo y Sherman, 1995, Mol. Cellular Biol. 15: 5983-5990.

65 [0163] La secuencia de control también puede ser una región codificante del péptido señal que codifica un péptido señal conectado al N terminal de una variante y dirige la variante hacia la vía secretora de la célula. El

extremo 5' de la secuencia codificante del polinucleótido puede contener intrínsecamente una región codificante del péptido señal conectada de forma natural en el marco de lectura de traducción con el segmento de la región codificante que codifica la variante. Alternativamente, el extremo 5' de la secuencia codificante puede contener una región codificante del péptido señal que es foránea a la secuencia codificante. Se puede requerir la región codificante del péptido señal foráneo donde la secuencia codificante no contenga de forma natural una región codificante del péptido señal. Alternativamente, la región codificante del péptido señal foránea puede reemplazar simplemente la región codificante del péptido señal natural para mejorar la secreción de la variante. Sin embargo, se puede utilizar cualquier región codificante del péptido señal que dirija la variante expresada hacia la vía secretora de una célula huésped.

[0164] Los péptidos señal útiles para células huésped de levadura se obtienen a partir de los genes para factor alfa de *Saccharomyces cerevisiae* e invertasa de *Saccharomyces cerevisiae*. Otras secuencias codificantes del péptido señal útiles se describen por Romanos *et al.*, 1992, *supra*. La persona experta conoce péptidos señal útiles para usar en células de arroz y de mamíferos, tal como CHO o HEK.

[0165] Donde tanto el péptido señal como las regiones de propéptido están presentes en el N-terminal de una variante, la región de propéptido está situada junto al N-terminal de la variante y la región de péptido señal está situada junto al N-terminal de la región de propéptido.

[0166] Las preferencias adicionales para el cuarto aspecto de la invención incluyen aquellas del primer aspecto de la invención y aquellas previstas bajo el duodécimo aspecto de la invención. La persona experta entiende que cualquier aspecto de la invención se puede combinar con otro aspecto o aspectos de la invención y/o con una o más (varias) de las preferencias para los aspectos de la invención y/o otras descripciones hechas en este documento.

Preparación de variantes

[0167] Un quinto aspecto de la invención se refiere a un método para preparar u obtener una albúmina variante o fragmento de la misma, o polipéptidos de fusión que comprenden la albúmina variante o fragmentos de la misma, o asociados de albúmina variante o fragmento de la misma y comprende:

- (a) introducir en una albúmina progenitora o fragmentos de la misma, o polipéptidos de fusión que comprenden la albúmina progenitora o fragmentos de la misma, las alteraciones descritas para el primer aspecto de la invención; y
- (b) recuperar la albúmina variante o fragmento de la misma, o polipéptidos de fusión que comprenden la albúmina variante o fragmento de la misma.

[0168] Las alteraciones preferidas son como se describen en relación con el primer aspecto de la invención. La albúmina variante o fragmento de la misma resultante puede tener afinidad alterada de enlace al FcRn en comparación con la afinidad de enlace al FcRn de una referencia tal como una albúmina progenitora o fragmento que no comprende las alteraciones. Más preferiblemente, la albúmina variante o fragmento de la misma resultante tiene una afinidad de enlace al FcRn más fuerte.

[0169] La invención incluye un método para la preparación de un polipéptido que es una variante de albúmina, fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende dicha albúmina variante o fragmento de la misma con una afinidad de enlace al FcRn que está alterada en comparación con la afinidad de enlace al FcRn de una albúmina de referencia, fragmento o fusión de la misma, que comprende:

- (a) proporcionar un ácido nucleico que codifica una albúmina progenitora tal como una albúmina con al menos el 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID Nº: 2;
- (b) modificar la secuencia de la etapa (a) para codificar un polipéptido que es una albúmina variante, fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende dicha albúmina variante o fragmento de la misma, que comprende:
 - (i) alteraciones en las posiciones correspondientes a una o más (varias) posiciones en el dominio I de la albúmina progenitora y una o más (varias) posiciones en el dominio III (dominio 3), o
 - (ii) alteraciones en posiciones correspondientes a una o más (varias) de cualquiera de las posiciones 78 a 120 del dominio I de la SEQ ID Nº: 2 o a posiciones correspondientes a una o más (varias) de cualquiera de las posiciones 425, 505, 510, 512, 524, 527, 531, 534, 569, 573, 575 del dominio III de la SEQ ID Nº: 2;
- (c) opcionalmente, introducir la secuencia modificada de la etapa (b) en una célula huésped adecuada;
- (d) opcionalmente, cultivar las células en un medio de cultivo adecuado bajo una condición que lleva a la expresión del polipéptido; y
- (e) opcionalmente, recuperar el polipéptido del medio de cultivo;

donde el polipéptido tiene una afinidad alterada de enlace al FcRn y/o una vida media del plasma alterada en comparación con la vida media de una albúmina progenitora, albúmina de referencia, fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende dicha albúmina progenitora, albúmina de referencia o fragmento o fusión de la misma.

[0170] Se prefiere que la albúmina progenitora y/o la albúmina variante comprenda o consista en:

- (a) un polipéptido con al menos el 80 % de identidad de secuencia con el polipéptido maduro de la SEQ ID N°: 2;
- (b) un polipéptido codificado por un polinucleótido que hibrida bajo condiciones de baja astringencia con (i) la secuencia codificante del polipéptido maduro de la SEQ ID N°: 1, o (ii) el complemento de longitud total de (i);
- (c) un polipéptido codificado por un polinucleótido con al menos el 60 % de identidad con la secuencia codificante del polipéptido maduro de la SEQ ID N°: 1; y/o
- (d) un fragmento del polipéptido maduro de la SEQ ID N°: 2.

[0171] Las variantes se pueden preparar por aquellas personas expertas utilizando cualquier procedimiento de mutagénesis conocido en la técnica, tal como mutagénesis dirigida al sitio, construcción de gen sintético, construcción de gen semisintético, mutagénesis aleatoria, redistribución, etc.

[0172] La mutagénesis dirigida al sitio es una técnica en la que una o más (varias) mutaciones (alteraciones) se crean en uno o más (varios) sitios definidos en un polinucleótido que codifica el progenitor.

[0173] La mutagénesis dirigida al sitio se puede conseguir *in vitro* por PCR, lo que implica el uso de cebadores oligonucleótidos que contienen la mutación deseada. La mutagénesis dirigida al sitio se puede también realizar *in vitro* por mutagénesis de "casete", lo que implica la escisión por una enzima de restricción a un sitio en el plásmido que comprende un polinucleótido que codifica el progenitor y el ligamiento posterior de un oligonucleótido que contiene la mutación en el polinucleótido. Normalmente la enzima de restricción que se digiere en el plásmido y el oligonucleótido es la misma, lo que permite el ligamiento del plásmido e insertar la una a la otra. Véase, por ejemplo, Scherer y Davis, 1979, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 76: 4949-4955; y Barton *et al.*, 1990, Nucleic Acids Res. 18: 7349-4966.

[0174] La mutagénesis dirigida al sitio se puede también realizar *in vivo* por métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N°: 2004/0171154; Storici *et al.*, 2001, Nature Biotechnol. 19: 773-776; Kren *et al.*, 1998, Nat. Med. 4: 285-290; y Calissano y Macino, 1996, Fungal Genet. Newslett. 43: 15-16.

[0175] Cualquier procedimiento de mutagénesis dirigida al sitio se puede usar en la invención. Hay muchos equipos comerciales disponibles que se pueden utilizar para preparar variantes.

[0176] La construcción de gen sintético implica la síntesis *in vitro* de una molécula de polinucleótido diseñada para codificar un polipéptido de interés. La síntesis de genes se puede realizar utilizando una serie de técnicas, tales como la tecnología basada en microchip multiplex descrita por Tian *et al.* (2004, Nature 432: 1050-1054) y tecnologías similares donde se sintetizan y se ensamblan oligonucleótidos sobre chips microfluídicos fotoprogramables.

[0177] Las sustituciones, delecciones y/o inserciones de aminoácidos únicas o múltiples se pueden hacer y evaluar usando métodos conocidos de mutagénesis, recombinación y/o redistribución, seguido de un procedimiento de selección pertinente, tal como los descritos por Reidhaar-Olson y Sauer, 1988, Science 241: 53-57; Bowie y Sauer, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 86: 2152-2156; WO 95/17413; o WO 95/22625. Otros métodos que se pueden usar incluyen PCR con tendencia al error, visualización de fagos (por ejemplo, Lowman *et al.*, 1991, Biochemistry 30: 10832-10837; patente de EE.UU. N°: 5,223,409; WO 92/06204) y mutagénesis dirigida a región (Derbyshire *et al.*, 1986, Gene 46: 145; Ner *et al.*, 1988, DNA 7: 127).

[0178] Los métodos de mutagénesis/redistribución se pueden combinar con métodos de selección automatizados de alto rendimiento para detectar actividad de polipéptidos clonados mutagenizados expresados por células huésped (Ness *et al.*, 1999, Nature Biotechnology 17: 893-896). Las moléculas de ADN mutagenizadas que codifican polipéptidos activos se pueden recuperar a partir de las células huésped y secuenciar rápidamente usando métodos estándar de la técnica. Estos métodos permiten la rápida determinación de la importancia de los residuos de aminoácidos individuales en un polipéptido.

[0179] La construcción de genes semisintéticos se realiza combinando aspectos de construcción de genes sintéticos, y/o mutagénesis dirigida al sitio, y/o mutagénesis aleatoria, y/o redistribución. La construcción semisintética se caracteriza por un proceso que utiliza fragmentos de polinucleótido que son sintetizados, en combinación con técnicas de PCR. Las regiones definidas de genes pueden así sintetizarse *de novo*, mientras

que otras regiones se pueden amplificar utilizando cebadores mutagénicos específicos de sitio, mientras que otras regiones se pueden someter a amplificación con PCR con tendencia al error o con PCR sin tendencia al error. Las subsecuencias de polinucleótidos pueden entonces redistribuirse.

- 5 [0180] Las preferencias adicionales para el quinto aspecto de la invención incluyen aquellas del primer aspecto de la invención y aquellas previstas bajo el duodécimo aspecto de la invención. La persona experta entiende que cualquier aspecto de la invención se puede combinar con otro aspecto o aspectos de la invención y/o con una o más (varias) de las preferencias para los aspectos de la invención y/o otras descripciones hechas en este documento.

10 Métodos de producción

[0181] Un sexto aspecto de la invención se refiere a métodos de preparación de una variante según la invención. Las variantes de la invención se pueden preparar utilizando técnicas bien conocidas para la persona experta. Una manera conveniente es clonar el ácido nucleico que codifica la albúmina progenitora o un fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende albúmina o un fragmento de la misma, modificar dicho ácido nucleico para introducir la sustitución (las sustituciones) deseada(s) en posiciones en el dominio I y dominio III del polipéptido maduro de la SEQ ID Nº: 2 (o posiciones equivalentes en otras albúminas o fragmentos de las mismas), preparar una construcción genética adecuada donde el ácido nucleico modificado se coloca en conexión operativa con elementos genéticos reguladores adecuados, tales como promotor, terminador, sitios de activación, sitios de enlace a ribosoma, etc., introducir la construcción genética en un organismo huésped adecuado, cultivar el organismo huésped transformado bajo condiciones que llevan a la expresión de la variante y recuperar la variante. Todas estas técnicas se conocen en la técnica y depende de las habilidades del profesional medio diseñar un método adecuado para la preparación de una variante particular según la invención.

[0182] El polipéptido variante de la invención también se puede conectar a una secuencia señal para tener el polipéptido variante segregado en el medio de cultivo durante el cultivo del organismo huésped transformado. Es generalmente ventajoso tener el polipéptido variante segregado en el medio de cultivo para una facilidad de recuperación y purificación.

[0183] Las técnicas para la preparación de polipéptidos variantes también se han descrito en WO 2009019314 (que se incluye por referencia) y estas técnicas también se pueden aplicar a la invención.

[0184] Las albúminas se han expresado exitosamente como proteínas recombinantes en una serie de huéspedes entre los que se incluyen hongos (entre los que se incluyen, pero de forma no limitativa, *Aspergillus* (WO06066595), *Kluyveromyces* (Fleer 1991, Bio/technology 9, 968-975), *Pichia* (Kobayashi 1998 Therapeutic Apheresis 2, 257-262) y *Saccharomyces* (Sleep 1990, Bio/technology 8, 42-46)), bacterias (Pandjaitab 2000, J. Allergy Clin. Immunol. 105, 279-285)), animales (Barash 1993, Transgenic Research 2, 266-276) y plantas (entre las que se incluyen, pero de forma no limitativa, patata y tabaco (Sijmons 1990, Bio/technology 8, 217 y Farran 2002, Transgenic Research 11, 337-346) y arroz, por ejemplo, *Oryza sativa*) y células de mamíferos tales como CHO y HEK. El polipéptido variante de la invención se produce de forma preferible recombinantemente en una célula huésped adecuada. En principio se puede utilizar cualquier célula huésped capaz de producir un polipéptido en cantidades adecuadas y depende de las habilidades del profesional medio seleccionar una célula huésped adecuada según la invención. Un organismo huésped preferido es la levadura, preferiblemente seleccionada entre *Saccharomycaceae*, más preferido *Saccharomyces cerevisiae*.

[0185] Los polipéptidos variantes de la invención se pueden recuperar y purificar a partir del medio de cultivo utilizando una combinación de técnicas de separación conocidas, tales como filtración, centrifugación, cromatografía, y técnicas de separación de afinidad, etc. Depende de las habilidades del profesional purificar las variantes de la invención utilizando una combinación particular de tales pasos de separación conocidos. Como un ejemplo de técnicas de purificación que se pueden aplicar a las variantes de la invención se puede mencionar la enseñanza de WO00/44772.

[0186] Los polipéptidos variantes de la invención se pueden utilizar para administrar un compuesto beneficioso terapéuticamente (incluido un compuesto beneficioso profilácticamente tal como una vacuna) a un animal o un individuo humano que lo necesite. Tales compuestos beneficiosos terapéuticamente incluyen, pero de forma no limitativa, etiquetas y compuestos detectables fácilmente para usar en diagnósticos, tales como varias técnicas de formación de imágenes; compuestos activos farmacéuticos tales como fármacos, o fracciones específicamente de enlace tales como anticuerpos. Las variantes de la invención se pueden incluso conectar a dos o más (varios) compuestos beneficiosos terapéuticamente diferentes, por ejemplo, un anticuerpo y un fármaco, lo que da a la molécula combinada la capacidad de enlazar específicamente a un objetivo deseado y proporcionar así una alta concentración del fármaco conectado en ese objetivo particular.

[0187] Las preferencias adicionales para el sexto aspecto de la invención incluyen aquellas del primer aspecto de la invención y aquellas previstas bajo el duodécimo aspecto de la invención. La persona experta entiende que

cualquier aspecto de la invención se puede combinar con otro aspecto o aspectos de la invención y/o con una o más (varias) de las preferencias para los aspectos de la invención y/o otras descripciones hechas en este documento.

5 Conjugados

[0188] Un séptimo aspecto de la invención se refiere a conjugados (conjugaciones). Por lo tanto, las variantes de albúmina o fragmentos de la misma o polipéptidos de fusión según la invención se pueden conjugar a una segunda molécula ("pareja de conjugación") usando técnicas conocidas en la técnica. La pareja de conjugación 10 puede ser una fracción terapéutica, profiláctica (incluida vacuna), diagnóstica, de formación de imágenes u otra fracción beneficiosa. Dicha pareja de conjugación puede ser un polipéptido o una sustancia química no polipeptídica. La pareja de conjugación puede ser un polipéptido, una sustancia química (por ejemplo, un fármaco sintetizado químicamente) o un ácido nucleico (por ejemplo, ADN, ARN, ARNip).

15 [0189] Dicha segunda molécula puede comprender una fracción diagnóstica o de formación de imágenes, y en esta forma de realización el conjugado puede ser útil como una herramienta de diagnóstico tal como en la formación de imágenes; o la segunda molécula puede ser un compuesto terapéutico o profiláctico (por ejemplo, vacuna) y en esta forma de realización el conjugado se puede utilizar para fines terapéuticos o profilácticos (por ejemplo, vacunación) donde el conjugado tendrá las propiedades terapéuticas o profilácticas del compuesto 20 terapéutico o profiláctico al igual que la vida media del plasma deseable proporcionada por la parte de albúmina del conjugado. Los conjugados de albúmina y una molécula terapéutica se conocen en la técnica y se ha verificado que tales conjugados tienen una vida media del plasma larga en comparación con la molécula terapéutica sin conjugar libre como tal. Según la invención, es posible alterar la afinidad de enlace al FcRn y/o la 25 vida media del plasma del conjugado según la invención en comparación con los conjugados correspondientes de la técnica anterior. "Alterar" incluye tanto aumentar la vida media del plasma como disminuir la vida media del plasma y/o aumentar la afinidad de enlace y disminuir la afinidad de enlace al FcRn. Se prefiere aumentar la vida media del plasma y/o la afinidad de enlace al FcRn. Los conjugados se pueden conectar convenientemente vía un grupo tiol libre presente en la superficie de la HSA (residuo de aminoácido 34 de HSA madura) usando 30 química bien conocida.

30 [0190] En un aspecto preferido particular, la albúmina variante o fragmento de la misma se conjuga a un compuesto terapéutico o profiláctico (incluida vacuna) beneficioso y el conjugado se usa para el tratamiento de una condición en un paciente que lo necesite, condición que es sensible al compuesto terapéutico seleccionado particular. Las técnicas para la conjugación de tal compuesto útil terapéuticamente a la albúmina variante o 35 fragmento de la misma se conocen en la técnica. WO 2009/019314 divulga ejemplos de técnicas adecuadas para la conjugación de un compuesto útil terapéuticamente a un polipéptido, técnicas que se pueden aplicar también a la invención. Además, WO 2009/019314 divulga ejemplos de compuestos y fracciones que se pueden conjugar a transferrina sustituida y estos ejemplos también se pueden aplicar a la invención. La enseñanza de WO 2009/019314 se incluye aquí por referencia.

40 [0191] La HSA contiene en su forma natural un grupo tiol libre (en Cys34) que convenientemente se puede utilizar para conjugación. Como una forma de realización particular dentro de este aspecto, la albúmina variante o fragmento de la misma puede comprender otras modificaciones previstas para generar grupos tiol libres adicionales en la superficie. Esto tiene el beneficio de que la carga útil de la albúmina variante o fragmento de la misma se aumenta de modo que más de una molécula del compuesto terapéutico (por ejemplo, profiláctico) se 45 pueden conjugar a cada molécula de albúmina variante o fragmento de la misma, o dos o más (varios) compuestos terapéuticos diferentes se pueden conjugar a cada molécula de albúmina variante o fragmento de la misma, por ejemplo, un compuesto con propiedades de focalización tal como un anticuerpo específico, por ejemplo, un tumor; y un fármaco citotóxico conjugado a la albúmina variante o fragmento de la misma, creando 50 así un fármaco altamente específico contra un tumor. La enseñanza de residuos particulares que se pueden modificar para proporcionar grupos tiol libres adicionales en la superficie se puede encontrar en la también pendiente solicitud de patente WO 2010/092135.

55 [0192] La pareja de conjugación se puede conjugar de manera alternativa a un polipéptido de fusión (como se describe en este documento), dando como resultado una molécula que comprende una pareja de fusión fusionada a la albúmina al igual que una pareja de conjugación conjugada a la misma albúmina o incluso a la pareja de fusión.

60 [0193] Las preferencias adicionales para el séptimo aspecto de la invención incluyen aquellas del primer aspecto de la invención y aquellas previstas bajo el duodécimo aspecto de la invención. La persona experta entiende que cualquier aspecto de la invención se puede combinar con otro aspecto o aspectos de la invención y/o con una o más (varias) de las preferencias para los aspectos de la invención y/o otras descripciones hechas en este documento.

65 Asociados

[0194] Un octavo aspecto de la invención se refiere a asociados. Por lo tanto, las variantes de albúmina o fragmentos de la misma o polipéptidos de fusión se pueden usar además en la forma de "asociados". A este respecto, el término "asociados" se entiende que significa un compuesto que comprende una variante de albúmina o un fragmento de la misma y otro compuesto ligado o asociado a la albúmina variante o fragmento de la misma mediante enlace no covalente.

5 Como un ejemplo de tal asociado se puede mencionar un asociado que consiste en albúmina variante y un lípido asociado a albúmina por una interacción hidrofóbica. Tales asociados se conocen en la técnica y se pueden preparar utilizando técnicas bien conocidas. Como un ejemplo de un asociado preferido según la invención, se puede mencionar un asociado que comprende albúmina variante y un taxano, un taxol o derivado de taxol (por ejemplo, paclitaxel). Otros ejemplos de asociados comprenden una fracción terapéutica, profiláctica (incluida vacuna), diagnóstica, de formación de imágenes u otra fracción beneficiosa.

10 [0195] La vida media de un asociado a albúmina según la invención puede ser más larga o más corta que la vida media del "otro compuesto" solo. La vida media de un asociado a albúmina según la invención puede ser más larga o más corta que la vida media del asociado a albúmina análogo/equivalente que comprende o consiste en una albúmina de referencia tal como una HSA nativa (en vez de una variante de albúmina o derivado según la invención) y el "otro compuesto". Asimismo, la afinidad de enlace al FcRn de un asociado a albúmina según la invención puede ser más fuerte o más débil que la afinidad de enlace al FcRn del asociado a albúmina análogo/equivalente que comprende o consiste en una albúmina de referencia tal como una HSA nativa (en vez de una variante de albúmina o derivado según la invención) y el "otro compuesto". Los métodos para la preparación de asociados son bien conocidos para la persona experta, por ejemplo, la formulación (por asociación) de HSA con lipocompuestos se describe en Hussain, R. y Siligardi, G. (2006) International Journal of Peptide Research and Therapeutics, Vol. 12, N°: 3, págs. 311-315.

15 20 25 [0196] Las preferencias adicionales para el octavo aspecto de la invención incluyen aquellas del primer aspecto de la invención y aquellas previstas bajo el duodécimo aspecto de la invención. La persona experta entiende que cualquier aspecto de la invención se puede combinar con otro aspecto o aspectos de la invención y/o con una o más (varias) de las preferencias para los aspectos de la invención y/o otras descripciones hechas en este documento.

30 Composiciones

35 [0197] Un noveno aspecto de la invención se refiere a composiciones. Por lo tanto, la invención también se dirige al uso de una variante de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprende albúmina variante o fragmentos de la misma, o un conjugado que comprende una variante de albúmina o un fragmento de la misma para la producción de una composición farmacéutica, donde la variante de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma, o un conjugado que comprende una variante de albúmina o un fragmento de la misma, o un asociado que comprende una variante de albúmina o un fragmento de la misma tiene una afinidad de enlace alterada al FcRn y/o una vida media en plasma alterada comparada con la HSA o el fragmento correspondiente de la misma o polipéptido de fusión que comprende HSA o fragmento de la misma o conjugado que comprende HSA.

40 45 [0198] A este respecto, el fragmento correspondiente de HSA se entiende que significa un fragmento de HSA que se alinea con y que tiene mismo número de aminoácidos que el fragmento de la albúmina variante con el que se compara. De forma similar el polipéptido de fusión correspondiente que comprende HSA o conjugado que comprende HSA se entiende que significa moléculas con el mismo tamaño y secuencia de aminoácidos que el polipéptido de fusión del conjugado que comprende albúmina variante, con el cual se compara.

50 [0199] La composición puede comprender un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable tal como agua, polisorbato 80 o aquellos especificados en la Farmacopea de Estados Unidos para la albúmina humana.

55 [0200] Las preferencias adicionales para el noveno aspecto de la invención incluyen aquellas del primer aspecto de la invención y aquellas previstas bajo el duodécimo aspecto de la invención. La persona experta entiende que cualquier aspecto de la invención se puede combinar con otro aspecto o aspectos de la invención y/o con una o más (varias) de las preferencias para los aspectos de la invención y/o otras descripciones hechas en este documento.

60 Nanopartículas

65 [0201] Un décimo aspecto de la invención se refiere a una nanopartícula que comprende una variante, fusión, conjugado, asociado, nanopartícula, composición o polinucleótido como se describe en este documento.

[0202] Las técnicas para la incorporación de una molécula en nano o micropartículas se conocen en la técnica. Los métodos preferidos para la preparación de nano o micropartículas que se pueden aplicar a la albúmina, variante, fragmento, fusión, conjugado o asociado de la misma según la invención se describen en WO

2004/071536 o WO2008/007146 u Oner & Groves (Pharmaceutical Research, Vol 10(9), 1993, páginas 1387 a 1388). Preferiblemente el diámetro medio de una nanopartícula es de 5 a 1000 nm, más preferiblemente de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 80, 100, 130, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 999 a 5, 10, 20, 30, 40, 50, 80, 100, 130, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1000 nm. Una ventaja de una micropartícula de menos de 200 nm de diámetro, y más particularmente de menos de 130 nm, es que resulta susceptible de esterilización por filtración a través de un filtro de 0,2 µm (micras).

5 Preferiblemente, el diámetro medio de una micropartícula es de 1000 nm (1 µm (micra)) a 100 µm (micras), más preferiblemente de 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 a 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 µm (micras).

10 [0203] Las preferencias adicionales para el décimo aspecto de la invención incluyen aquellas del primer aspecto de la invención y aquellas previstas bajo el duodécimo aspecto de la invención. La persona experta entiende que cualquier aspecto de la invención se puede combinar con otro aspecto o aspectos de la invención y/o con una o más (varias) de las preferencias para los aspectos de la invención y/o otras descripciones hechas en este documento.

Usos

20 [0204] Un undécimo aspecto de la invención se refiere al uso de una albúmina variante, fragmento, fusión o conjugado de la misma o nanopartícula o asociado de la misma. El uso puede ser, por ejemplo, en un método de tratamiento, de profilaxis, de diagnóstico o de formación de imágenes. La albúmina variante o fragmentos de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma según la invención tienen el beneficio de que su afinidad de enlace al FcRn y/o vida media del plasma se altera en comparación con la albúmina progenitora o de referencia o fragmentos de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina progenitora o de referencia o fragmentos de la misma. Esto tiene la ventaja de que la afinidad de enlace al FcRn y/o la vida media del plasma de conjugados que comprenden albúmina variante o un fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende albúmina variante o un fragmento de la misma, o un asociado que comprende albúmina variante o un fragmento de la misma según la invención se pueden seleccionar conforme al fin terapéutico particular.

25 [0205] En algunas situaciones, sería ventajoso usar una albúmina, variante, fragmento, fusión, conjugado o asociado o composición de la misma con una vida media del plasma más larga que la molécula o composición de referencia, ya que esto tendría el beneficio de que la administración de la albúmina, variante, fragmento, fusión, conjugado o asociado o composición de la misma sería necesaria menos frecuentemente o en una dosis reducida (y consecuentemente con menos efectos secundarios) en comparación con la situación donde se usaba la molécula o composición de referencia. Con respecto al uso de una variante, fusión, conjugado, asociado, nanopartícula, composición o polinucleótido, la fracción de albúmina puede comprender una o más alteraciones como se divulga en este documento.

30 [0206] En otras situaciones, sería ventajoso usar una albúmina, variante, fragmento, fusión, conjugado o asociado o composición de la misma con una vida media del plasma más corta que la molécula o composición de referencia, ya que esto tendría el beneficio de que la administración de la albúmina, variante, fragmento, fusión, conjugado o asociado o composición de la misma puede llevarse a cabo en una dosis más alta en comparación con la situación donde la molécula o composición de referencia se usó con el beneficio de que el compuesto administrado se elimina del receptor más rápidamente que si se usó la molécula o composición de referencia. Con respecto al uso de una variante, fusión, conjugado, asociado, nanopartícula, composición o polinucleótido, la fracción de albúmina puede comprender una o más alteraciones como se divulga en este documento.

35 [0207] Por ejemplo, para un conjugado, asociado o polipéptido de fusión usado para fines de formación de imágenes en animales o seres humanos, donde la fracción de formación de imágenes tiene una vida media muy corta y un conjugado o un polipéptido de fusión que comprende HSA tiene una vida media del plasma que es mucho más larga que lo que se necesita para los fines de formación de imágenes, sería ventajoso usar una albúmina variante o fragmento de la misma de la invención con una vida media del plasma más corta que la albúmina progenitora o de referencia o fragmento de la misma, para proporcionar conjugados de polipéptidos de fusión con una vida media del plasma que sea lo suficientemente larga para el fin de formación de imágenes, pero lo suficientemente corta para ser eliminados del cuerpo del paciente particular sobre el que se aplican.

40 [0208] En otro ejemplo para un conjugado, un asociado o polipéptido de fusión que comprende un compuesto terapéutico eficaz para tratar o aliviar una condición particular en un paciente que necesite este tipo de tratamiento, sería ventajoso usar la albúmina variante o fragmento de la misma con una vida media del plasma más larga que la albúmina progenitora o de referencia o fragmento de la misma para proporcionar asociados o conjugados o polipéptidos de fusión con vidas medias del plasma más largas, lo que tendría el beneficio de que la administración del asociado o conjugado o polipéptido de fusión de la invención sería necesaria menos frecuentemente o en dosis reducidas con menos efectos secundarios en comparación con la situación donde se usó la albúmina progenitora o de referencia o asociado de la misma o fragmento de la misma. Por ejemplo, la

invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un asociado según la invención donde el asociado comprende un taxano, un taxol o derivado de taxol (por ejemplo, paclitaxel).

- 5 [0209] En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones que comprenden la albúmina variante, asociados de la misma o fragmento de la misma, fragmento de albúmina variante o asociados de la misma o polipéptido de fusión que comprende albúmina variante o fragmento de la misma según la invención. Las composiciones son preferiblemente composiciones farmacéuticas. La composición se puede preparar utilizando técnicas conocidas en el área tal como se describe en manuales reconocidos en el campo farmacéutico. Ya que la albúmina, variante, fragmento, fusión, conjugado o asociado de la misma tiene una afinidad de enlace al FcRn y/o vida media del plasma que es modulada (es decir, más fuerte o más débil y/o más larga o más corta) que la de una molécula de referencia, la composición también tiene una afinidad de enlace al FcRn y/o vida media del plasma modulada (es decir, alterada) con respecto a una composición equivalente que comprende la molécula de referencia en lugar de la albúmina, variante, fragmento, fusión, conjugado o asociado de la misma como se describe aquí. La composición puede ser una vacuna. El polipéptido según la invención puede ser un farmacéutico activo o un excipiente. Opcionalmente, la composición se proporciona en forma de dosificación unitaria.
- 10 [0210] Preferiblemente la albúmina, variante, fragmento, fusión, conjugado o asociado de la misma tiene una vida media del plasma que es más larga que la vida media del plasma de la molécula de referencia, por ejemplo, la misma composición excepto que el componente de albúmina (por ejemplo, albúmina, variante, fragmento, fusión, conjugado o asociado) sea albúmina de tipo salvaje (por ejemplo, HSA) o una variante, fragmento, fusión, conjugado o asociado.
- 15 [0211] En una forma de realización particular, las composiciones comprenden una albúmina variante o un fragmento de la misma según la invención y un compuesto que comprende una fracción beneficiosa farmacéuticamente y un dominio de enlace a albúmina (ABD). Según la invención, ABD significa un sitio, fracción o dominio capaz de enlazar a albúmina circulante *in vivo* y conferir así transporte en la circulación del ABD y cualquier compuesto o fracción ligado a dicho ABD. Los ABD se conocen en la técnica y se ha mostrado que 20 enlazan muy firmemente a albúmina, por lo que un compuesto que incluye un ABD ligado a albúmina se comportará hasta un punto como una molécula única. Los inventores se han dado cuenta que usar la albúmina variante o fragmento de la misma según la invención junto con un compuesto que comprende una fracción beneficiosa farmacéuticamente y un ABD hace posible alterar la afinidad de enlace al FcRn y/o la vida media del plasma del compuesto que comprende una fracción beneficiosa farmacéuticamente y un ABD en comparación 25 con la situación donde dicho compuesto fue inyectado como tal en un paciente que lo necesitara o administrado en una formulación que comprende albúmina natural o un fragmento de la misma.
- [0212] La albúmina variante o fragmentos de la misma, conjugados que comprenden albúmina variante o un fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende albúmina variante o un fragmento de la misma, o 30 un asociado que comprende albúmina variante o un fragmento de la misma según la invención también se puede incorporar en nano o micropartículas usando técnicas bien conocidas en la técnica. Un método preferido para la preparación de nano o micropartículas que se puede aplicar a las albúminas variantes o fragmentos de las mismas según la invención se describe en WO 2004/071536 o WO2008/007146 u Oner & Groves (Pharmaceutical Research, Vol 10(9), 1993, páginas 1387 a 1388).
- 35 [0213] Las preferencias adicionales para el undécimo aspecto de la invención incluyen aquellas del primer aspecto de la invención y aquellas previstas bajo el duodécimo aspecto de la invención. La persona experta entiende que cualquier aspecto de la invención se puede combinar con otro aspecto o aspectos de la invención y/o con una o más (varias) de las preferencias para los aspectos de la invención y/o otras descripciones hechas 40 en este documento.
- Método para alterar la afinidad de enlace al FcRn o la vida media de una molécula
- 45 [0214] Un duodécimo aspecto de la invención proporciona un método para alterar la afinidad de enlace al FcRn o la vida media de una molécula y que comprende:
- 50 (a) donde la molécula sea un polipéptido, fusionar o conjugar la molécula a un polipéptido aquí descrito o a un conjugado aquí descrito; asociar la molécula a un polipéptido aquí descrito o a un conjugado aquí descrito; incorporar la molécula en una nanopartícula aquí descrita o una composición aquí descrita;
- 55 (b) donde la molécula no sea un polipéptido, conjugar la molécula a un polipéptido aquí descrito o a un conjugado aquí descrito; asociar la molécula a un polipéptido aquí descrito o a un conjugado aquí descrito; incorporar la molécula en una nanopartícula aquí descrita o una composición aquí descrita.
- 60 [0215] Ejemplos de "molécula" incluyen aquellas útiles en terapia, profilaxis (incluidas aquellas usadas en vacunas bien como un ingrediente farmacéutico activo o bien como un excipiente), formación de imágenes y diagnóstico, tales como las aquí descritas.

- [0216] Las preferencias adicionales para el duodécimo aspecto de la invención incluyen aquellas del primer aspecto de la invención y aquellas previstas bajo este duodécimo aspecto de la invención. La persona experta entiende que cualquier aspecto de la invención se puede combinar con otro aspecto o aspectos de la invención y/o con una o más (varias) de las preferencias para los aspectos de la invención y/o otras descripciones hechas en este documento.
- [0217] Las preferencias para todos aspectos de la invención se proporcionan a continuación. La persona experta entiende que cualquier aspecto de la invención se puede combinar con otro aspecto o aspectos de la invención y/o con una o más (varias) de las preferencias para los aspectos de la invención y/o otras descripciones hechas en este documento.
- [0218] La variante de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, conjugado, nanopartícula, asociado o composición puede tener una vida media del plasma que es o más larga o más corta, preferiblemente más larga, que la vida media del plasma de una albúmina correspondiente o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, conjugado, nanopartícula, asociado o composición o un enlace al FcRn que es más fuerte o más débil, preferiblemente más débil. Preferiblemente la variante de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, conjugado, nanopartícula, asociado o composición tiene una vida media del plasma que es más larga que la vida media del plasma de la HSA o la albúmina correspondiente o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, conjugado, nanopartícula, asociado o composición.
- [0219] Alternativamente, esto se puede expresar como la variante de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, conjugado, nanopartícula, asociado o composición con una KD al FcRn (por ejemplo, shFcRn) que es inferior a la correspondiente KD de la HSA al FcRn o el fragmento correspondiente de la misma o polipéptido de fusión que comprende HSA o fragmento de la misma. Preferiblemente, la KD para la variante de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, conjugado, nanopartícula, asociado o composición es inferior a 0,9X KD de la HSA al FcRn, más preferido inferior a 0,5X KD de la HSA al FcRn, más preferido inferior a 0,1X KD de la HSA al FcRn, aún más preferido inferior a 0,05X KD de la HSA al FcRn, aún más preferido inferior a 0,02X KD de la HSA al FcRn y más preferido inferior a 0,01X KD de la HSA al FcRn (donde X significa "multiplicado por"). La KD de la variante de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, conjugado, nanopartícula, asociado o composición puede estar entre la KD de albúmina WT (por ejemplo, SEQ ID nº 2) al FcRn y la KD de la HSA K573P (SEQ ID Nº 3) al FcRn. Tales KD representan afinidades de enlace que son más altas que la afinidad de enlace entre HSA y FcRn. Una afinidad de enlace más alta indica una vida media más larga, por ejemplo, vida media del plasma.
- [0220] Alternativamente, la variante de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, conjugado, nanopartícula, asociado o composición tiene una vida media del plasma que es más corta que la vida media del plasma de la HSA o el fragmento correspondiente de la misma o polipéptido de fusión que comprende HSA o fragmento de la misma.
- [0221] Esto se puede expresar como la variante de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, conjugado, nanopartícula, asociado o composición con una KD al FcRn que es superior a la correspondiente KD de la HSA al FcRn o la correspondiente de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, conjugado, nanopartícula, asociado o composición. Preferiblemente, la KD para la variante de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, o un conjugado que comprende una variante de albúmina o un fragmento de la misma es más que 2X KD de la HSA al FcRn, más preferido más que 5X KD de la HSA al FcRn, más preferido más que 10X KD de la HSA al FcRn, aún más preferido más que 25X KD de la HSA al FcRn, incluso más preferido más que 50X KD de la HSA al FcRn. La variante de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, conjugado, nanopartícula, asociado o composición puede ser un aglutinante nulo a FcRn.
- [0222] La variante de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, o un conjugado o nanopartícula o asociado o composición que comprende una variante de albúmina o un fragmento de la misma es preferiblemente la variante de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, o un conjugado o nanopartícula o asociado o composición que

comprende una variante de albúmina o un fragmento de la misma según la invención. Una afinidad de enlace inferior indica una vida media más corta, por ejemplo, vida media del plasma.

5 [0223] Una ventaja de la invención es que esta permite que la vida media de albúmina, una variante de albúmina o un fragmento de la misma o polipéptidos de fusión que comprenden albúmina variante o fragmentos de la misma, fragmento de la misma, conjugado, nanopartícula, asociado o composición sea ajustada a medida para conseguir una afinidad de enlace o vida media que reúna las necesidades del usuario.

10 [0224] Al determinar y/o comparar KD, uno o más (y preferiblemente todos) de los siguientes parámetros se pueden utilizar:

Instrumento: instrumento Biacore 3000 (GE Healthcare)

Célula de flujo: chip sensor CM5

15 FcRn: FcRn humano, preferiblemente FcRn humano soluble, opcionalmente acoplado a una etiqueta tal como GST o His, de la forma más preferible His tal como 6 histidinas en el C-terminal de la beta-2-microglobulina (SEQ ID N°: 31).

Cantidad de FcRn: 1200-2500 RU

Química de acoplamiento: química de acoplamiento de aminas (por ejemplo, como se describe en el protocolo proporcionado por el fabricante del instrumento).

20 Método de acoplamiento: el acoplamiento se puede realizar inyectando 20 µg/ml de la proteína en 10 mM de acetato sódico pH 5,0 (GE Healthcare). Tampón fosfato (67 mM de tampón fosfato, 0,5 M de NaCl, 0,005 % de Tween 20) a pH 5,5 se puede utilizar como tampón de migración y tampón de dilución. La regeneración de las superficies se puede realizar usando inyecciones de tampón HBS-EP (0,01 M de HEPES, 0,15 M de NaCl, 3 mM de EDTA, 0,005 % de tensioactivo P20) a pH 7,4 (Biacore AB).

25 Cantidad de inyección de molécula de prueba (por ejemplo, HSA o variante) 20-0,032 µM

Caudal de inyección: constante, por ejemplo, 30 µl/ml

Temperatura de inyección: 25 °C

30 Software de evaluación de datos: software BIAevaluation 4.1 (BIAcore AB).

El método preferido para la determinación de la KD se proporciona en el ejemplo 2.

[0225] La invención divulga que una o más (varias) posiciones en el dominio I en combinación con una o más (varias) posiciones en el dominio III en la SEQ ID N°: 2 (y, por lo tanto, posiciones equivalentes en albúminas y fragmentos de suero humano y albúmina y albúminas de suero no humano) se pueden alterar para modular (aumentar o reducir) la afinidad de enlace y/o la vida media, por ejemplo, la vida media del plasma de una albúmina, fragmento, fusión, conjugado, asociado, nanopartícula o composición. Una alteración puede ser una sustitución, inserción o delección. Se prefiere la sustitución.

40 [0226] Una sustitución o inserción puede o no comprender la introducción de un aminoácido conservado, es decir, conservado en relación con el aminoácido en la posición de interés. Ejemplos de aminoácidos conservados se muestran mediante los grupos de la figura 3: alifáticos, aromáticos, hidrofóbicos, cargados, polares, positivos, diminutos y pequeños.

45 [0227] En la posición 82 de la SEQ ID N°: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de la misma), se prefiere que la alteración sea una sustitución, tal como del aminoácido nativo a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, más preferido a Q, D, A, aún más preferido a D, A y de la forma más preferida a A. En la SEQ ID N°: 2 el aminoácido nativo en la posición 82 es ácido glutámico, por lo tanto, no se prefiere una sustitución a ácido glutámico.

50 [0228] En la posición 83 de la SEQ ID N°: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas), se prefiere que la alteración sea una sustitución, tal como del aminoácido nativo a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, más preferido a N, K, S, aún más preferido a N, K y de la forma más preferida a N. En la SEQ ID N°: 2 el aminoácido nativo en la posición 83 es treonina, por lo tanto, no se prefiere una sustitución a treonina.

55 [0229] En la posición 111 de la SEQ ID N°: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas), se prefiere que la alteración sea una sustitución, tal como del aminoácido nativo a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, más preferido a N, E, Q, D, G, H, aún más preferido a E, Q y de la forma más preferida a E. En la SEQ ID N°: 2 el aminoácido nativo en la posición 111 es asparagina, por lo tanto, no se prefiere una sustitución a asparagina.

60 [0230] En la posición 112 de la SEQ ID N°: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas), se prefiere que la alteración sea una sustitución, tal como del aminoácido nativo a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, más preferido a F, Y, W, aún más preferido a F, Y y de la

forma más preferida a F. En la SEQ ID Nº: 2 el aminoácido nativo en la posición 112 es leucina, por lo tanto, no se prefiere una sustitución a leucina.

- 5 [0231] En la posición 573 de la SEQ ID Nº: 2 (o posición equivalente de otras albúminas o variantes de fragmentos de las mismas), se prefiere que la alteración sea una sustitución, tal como del aminoácido nativo a A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, más preferido a P, Y, W, H, F, T, I o V, aún más preferido a P, Y o W y de la forma más preferida a P. En la SEQ ID Nº: 2 el aminoácido nativo en la posición 573 es lisina, por lo tanto, no se prefiere una sustitución a lisina.
- 10 [0232] Se prefiere que la alteración en la posición 82 se conserve con respecto a A. Se prefiere que la alteración en la posición 83 se conserve con respecto a N. Se prefiere que la alteración en la posición 111 se conserve con respecto a E. Se prefiere que la alteración en la posición 112 se conserve con respecto a F. Se prefiere que la alteración en la posición 573 se conserve con respecto a P.
- 15 [0233] Variantes de albúmina particularmente preferidas comprenden sustituciones T83N/N111E (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 32); T83N/N111E/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 33); T83N/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 34); T83K/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 38); E82A/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 39); L112F/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 40); E82D/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 43); P110G/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 44); N111D/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 60); N111G/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 61); N111H/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 62); E425A/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 64); E505Q/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 65); T527M/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 66); N111E/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 68); K534V/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 73); N111Q/K573P (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 74), que se describen con referencia a la HSA (SEQ ID Nº: 2). Otras variantes de albúmina preferidas comprenden sustituciones equivalentes en albúminas diferentes de la HSA (SEQ ID Nº: 2).
- 20 [0234] También, una variante de albúmina según la invención puede comprender una o más (varias) alteraciones en posiciones seleccionadas de 78 a 88 y/o 105 a 120 y/o 425, 505, 510, 512, 524, 527, 531, 534, 569, 575 de la HSA (SEQ ID Nº: 2) o posiciones equivalentes de otras albúminas. Las alteraciones preferidas son sustituciones tales como las que se describen para estas posiciones en el primer aspecto de la invención. Las sustituciones particularmente preferidas incluyen D108A (SEQ ID Nº: 59); D108E (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 70); N109K (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 69); P110G (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 42); N111D (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 46); N111E (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 67); N111G (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 48); N111H (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 49); N111K (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 54); L112F (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 37); E425A (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 63); E425K (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 55); E505Q (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 45); H510D (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 57); D512E (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 50); K524A (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 51); T527A (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 52); T527M (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 47); E531H (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 53); K534V (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 56); A569S (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 58); L575F (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 72); E82A (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 36); E82D (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 41); T83K (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 35); T83N (por ejemplo, la SEQ ID Nº: 71), que se describen con referencia a la HSA (SEQ ID Nº: 2). Otras variantes de albúmina preferidas que comprenden una o más (varias) alteraciones pueden comprender sustituciones equivalentes en albúminas diferentes de la HSA (SEQ ID Nº: 2).
- 25 [0235] Ventajosamente, el polipéptido retiene sustancialmente la misma estructura terciaria (o, para un fragmento, la parte relevante de la estructura) como una albúmina de referencia o progenitora tal como HSA. La persona experta entiende el término "sustancialmente la misma estructura terciaria" teniendo en cuenta que se prevé algún grado de variación en la estructura terciaria, ya que todas las proteínas tienen algún grado de flexibilidad estructural. Esto se aplica particularmente a polipéptidos con una afinidad de enlace más alta al FcRn que la que tiene la albúmina progenitora o de referencia (por ejemplo, HSA) al FcRn.
- 30 [0236] Uno o más (varios) de los residuos His pueden o no mantenerse con relación a la albúmina progenitora. Por ejemplo, con referencia a la SEQ ID Nº: 2, uno o más (varios) de los siguientes residuos His se pueden mantener 3, 9, 39, 67, 105, 128, 146, 242, 247, 288, 338, 367, 440, 464, 510 y/o 535. Uno o más (varios), preferiblemente todos, de los residuos His en el dominio I se mantienen (es decir, 3, 9, 39, 67, 105, 128, 146). Uno o más (varios), preferiblemente todos, de los residuos His en el dominio II se mantienen (es decir, 242, 247, 288, 338, 367). Uno o más (varios), preferiblemente todos, de los residuos His en el dominio III se mantienen (es decir, 440, 464, 510, 535). Uno o más (varios) o los tres de His 464, 510, 535 se pueden mantener.
- 35 [0237] Se prefiere que al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17 de los enlaces de disulfuro de la albúmina se mantengan en el polipéptido. Para un polipéptido derivado a partir de una albúmina de longitud total, se prefiere que todos los enlaces de disulfuro normalmente presentes en esa albúmina se mantengan. Para un polipéptido derivado a partir de un fragmento de albúmina, se prefiere que todos enlaces de disulfuro normalmente presentes en ese fragmento se mantengan. Se prefiere que Cys34 (o equivalente en albúminas no humanas) se mantenga.
- 40 [0238] Para todos los aspectos de la invención, polipéptidos de pareja de fusión y/o conjugados pueden comprender uno o más (varios) de: ligando 4-1BB, 5-hélices, una quimiocina C-C humana, una quimiocina L105

humana, una quimiocina L105 humana designada huL105_3., una monocina inducida por interferón gamma (MIG), una proteína CXCR4B parcial, una proteína básica de plaquetas (PBP), α1-antitripsina, homólogo de ACRP-30; componente del complemento C1q C, quimiocina expresada por adeonides (ADEC), aFGF; FGF-1, AGF, proteína AGF, albúmina, un etopósido, angiostatina, vacuna contra el ántrax, anticuerpos específicos para 5 colapsina, antistasina, anticuerpos de la familia beta Anti-TGF, antitrombina III, APM-1; ACRP-30; Famoxin, especies de apolipoproteínas, N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa, proteína b57, BCMA, proteína betatromboglobulina (beta-TG), bFGF; FGF2, factores de coagulación sanguínea, enzima furina procesadora de BMP, BMP-10, BMP-12, BMP-15, BMP-17, BMP-18, BMP-2B, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-9, proteína morfogénica ósea 2, calcitonina, calpaína-10a, calpaína-10b, calpaína-10c, vacuna contra el cáncer, 10 carboxipeptidasa, quimiocina C-C, MCP2, variante CCR5, CCR7, CD11a Mab, CD137; proteína del receptor 4-1 BB, CD20 Mab, CD27, CD27L, CD30, ligando CD30, inmunotoxina CD33, CD40, CD40L, CD52 Mab, proteína Cerebus, quimiocina eotaxina, quimiocina hIL-8, quimiocina hMCP1, quimiocina hMCP1a, quimiocina hMCP1b, quimiocina hMCP2, quimiocina hMCP3, quimiocina hSDF1b, quimiocina MCP-4, quimiocina TECK y variante 15 TECK, proteína de tipo quimiocina IL-8M1 de longitud total y madura, proteína IL-8M10 de tipo quimiocina de longitud total y madura, proteína IL-8M3 de tipo quimiocina, proteína IL-8M8 de tipo quimiocina de longitud total y madura, proteína IL-8M9 de tipo quimiocina de longitud total y madura, proteína PF4-414 de tipo quimiocina de longitud total y madura, proteína PF4-426 de tipo quimiocina de longitud total y madura, proteína PF4-M2 de tipo quimiocina de longitud total y madura, vacuna contra el cólera, proteína de tipo condromodulina, ligando c-kit; 20 SCF; factor de crecimiento de mastocitos; MGF; factor de célula madre derivado de fibrosarcoma, CNTF y fragmento del mismo (tal como CNTFAx15'(Axokine™)), factores de coagulación en formas pre y activas, colágenos, complemento C5 Mab, proteína III que activa el tejido conjuntivo, CTAA16.88 Mab, CTAP-III, CTLA4-Ig, CTLA-8, CXC3, receptor 3 de quimiocina CXC, cianovirina-N, darbepoetina, designado exodus, designado huL105_7, DIL-40, ADNSa, EDAR, receptor de EGF Mab, ENA-78, endostatina, eotaxina, proteína 78 que activa el neutrófilo epitelial, receptor de EPO; EPOR, eritropoyetina (EPO) y simuladores de EPO, Eutropin, proteína 25 exodus, Factor IX, Factor VII, Factor VIII, Factor X y factor XIII, proteína inhibitoria de ligando FAS (DcR3), FasL, FGF, FGF-12; factor-1 homólogo de factor de crecimiento de fibroblastos; FGF-15; FGF-16, FGF-18, FGF-3; INT-2; FGF-4; gelonina, HST-1; HBGF-4, FGF-5; FGF-6; factor-2 de transformación segregado de enlace a heparina, FGF-8; FGF-9; factor de activación de glías, fibrinógeno, flt-1, ligando flt-3, subunidad alfa de hormona estimulante del folículo, subunidad beta de hormona estimulante del folículo, folitropina, fractalquina, proteína 30 Troponina I de fragmento miofibrilar, FSH, galactosidasa, Galectina-4, G-CSF, GDF-1, terapia genética, factor de crecimiento derivado de glicoma, glucagón, péptidos de tipo glucagón, glucocerebosidasa, glucosa oxidasa, glucosidasa, glicodelina-A; proteína endométrica asociada a progesterona, GM-CSF, gonadotropina, proteína-2 quimiotáctica de granulocitos (GCP-2), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, hormona del crecimiento, oncogén alfa relacionado con el crecimiento (GRO-alfa), oncogén beta relacionado con el crecimiento 35 (GRO-beta), oncogén gamma relacionado con el crecimiento (GRO-gamma), hAPO-4; TROY, hCG, antígeno de superficie de Hepatitis B, vacuna contra la Hepatitis B, receptor Mab de HER2, hirudina, gp120 de VIH, gp41 de VIH, péptido inhibidor de VIH, péptidos inhibidores de proteasa VIH, inhibidores de proteasa de VIH-1, vacuna contra el VPH, proteína 6Ckine humana, proteína Act-2 humana, factor inhibidor de adipogénesis humana, receptor de factor-2 estimulante de células B humanas, quimiocina beta humana H1305 (MCP-2), quimiocina 40 DWGCC C-C humana, proteína ELC de quimiocina CC humana, interleucina C de quimiocina de tipo CC humana, proteína CCC3 humana, quimiocina CCF18 humana, proteína quimiocina tipo CC humana designada SLC (quimiocina linfoide secundaria), formas cortas beta-8 de quimiocina humana, quimiocina humana C10, quimiocina humana CC-2, quimiocina humana CC-3, quimiocina humana CCR-2, quimiocina humana Ckbeta-7, quimiocina humana ENA-78, quimiocina eotaxina humana, quimiocina GROalpha humana, 45 quimiocina GRObeta humana, quimiocina HCC-1 humana, quimiocina I-309 humana, quimiocina IP-10 humana, quimiocina L105_3 humana, quimiocina L105_7 humana, quimiocina MIG humana, proteína quimiocina MIG-beta humana, quimiocina MIP-1alpha humana, quimiocina MIP1beta humana, quimiocina MIP-3alpha humana, quimiocina MIP-3beta humana, quimiocina PF4 humana, proteína quimiocina 331D5 humana, proteína quimiocina 61164 humana, receptor de quimiocina CXCR3 humana, quimiocina SDF1alpha humana, quimiocina SDF1beta humana, 50 quimiocina ZSIG-35 humana, proteína Chr19Kine humana, CKbeta-9 humana, quimiocina de aminoácido CX3C 111 humana, interleucina-40 DNAX humana, quimiocina C-C DVic-1 humana, secuencia de proteínas EDIRF I humana, secuencia de proteínas EDIRF II humana, quimiocina eotaxina de tipo CC de eosinocitos humana, quimiocina expresada por eosinófilos humana (EEC), troponina C de músculo esquelético de contracción rápida humana, troponina I de músculo esquelético de contracción rápida humana, subunidad C de troponina de 55 músculo esquelético de contracción rápida humana, proteína de subunidad I de troponina de músculo esquelético de contracción rápida humana, troponina T de músculo esquelético de contracción rápida humana, quimiocina expresada en el bazo fetal humana, FSEC, receptor GM-CSF humano, quimiocina gro-alfa humana, quimiocina gro-beta humana, quimiocina gro-gamma humana, proteína IL-16 humana, secuencia de proteína IL-1RD10 humana, IL-1RD9 humana, cadena alfa del receptor IL-5 humano, receptor IL-6 humano, proteína hIL8RA del receptor IL-8 60 humano, proteína hIL8RB del receptor IL-8 humano, proteína del receptor IL-9 humano, variante #3 de proteína del receptor IL-9 humano, fragmento de variante de proteína del receptor IL-9 humano, fragmento #3 de variante del proteína de receptor IL-9 humano, interleucina 1 delta humana, interleucina 10 humana, interleucina 18 humana, derivados de interleucina 18 humana, precursor de interleucina-1 beta humana, proteína accesoria de receptor de interleucina 1 humana, receptor antagonista beta de interleucina-1 humana, receptor de tipo 3 de interleucina-1 humana, (precursor) interleucina-10 humana, receptor de interleucina-11 humana, subunidad 65 40

kD de interleucina-12 humana, receptor beta-1 de interleucina-12 humana, receptor beta-2 de interleucina-12 humana, proteína p35 de interleucina-12 humana, proteína p40 interleucina-12 humana, receptor de interleucina-12 humana, receptor alfa de interleucina-13 humana, receptor beta de interleucina-13 humana, interleucina-15 humana, receptor de interleucina-15 humana a partir de clon P1, receptor de interleucina-17 humana, proteína de interleucina-18 humana (IL-18), interleucina-3 humana, receptor de interleucina-3 humana, variante de interleucina-3 humana, receptor de interleucina-4 humana, interleucina-5 humana, interleucina-6 humana, interleucina-7 humana, interleucina-8 humana (IL-8), antagonista de receptor IL-1 intracelular humano, proteína de fusión de región hipervariable IP-10 y gp120 de VIH-1 humana, proteína de fusión de epítopo de núcleo (VNT) Muc-1 humano e IP-10 humano, quimiocina hepática regulada por activación humana (LARC), proteína de longitud total y madura Lkn-1 humana, proteína de longitud total y madura de quimiocina asociada mamaria humana (MACK), quimiocina madura humana Ckbeta-7, gro-alfa maduro humano, polipéptido gro-gamma maduro humano usado para tratar sepsis, proteína de fusión de epítopo de núcleo de MCP-3 humano y Muc-1 humano (VNT), proteína MI10 humana, proteína MI1A humana, factor quimioatrayente de monocitos humano hMCP-1, factor quimioatrayente de monocitos humano hMCP-3, secuencia de proproteínas quimiotácticas de monocitos humanos (MCPP), dominio de tipo quimiocina de neurotactina humana, quimiocina H174 CXC no ELR humana, quimiocina IP10 CXC no ELR humana, quimiocina Mig CXC no ELR humana, mutantes PAI-1 humanos, proteína humana con actividad de IL-16, quimiocina linfoide secundaria humana (SLC), proteína SISD humana, STCP-1 humana, quimiocina derivada de célula estromal humana, SDF-1, quimiocina expresada por reacción de linfocitos mezclados con células T humanas (TMEC), citocina regulada de activación y timo humano (TARC), timo humano expresado, TNF-alpha humano, TNF-beta humano (LT-alfa), secuencia de proteínas de quimiocina eotaxina 3 de tipo CC humana, receptor de interleucina-1 de tipo II humano, proteína interleucina-4 de tipo salvaje humana (hIL-4), proteína ZCHEMO-8 humana, anticuerpos anti-VEGF humanizados, y fragmentos de los mismos, hialuronidasa, subunidad ICE 10 kD, subunidad ICE 20 kD, subunidad ICE 22 kD, iduronato-2-sulfatasa, iduronidasa, IL-1 alfa, IL-1 beta, inhibidor IL-1 (IL-1i), IL-1 maduro, receptor de IL-10, IL-11, subunidad p40 de IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, receptor de IL-15, IL-17, receptor de IL-17, IL-19, fragmentos de IL-1i, antagonista del receptor de IL1, IL-21 (TIF), proteína de fusión que contiene IL-3, proteínas mutantes de IL-3, variantes de IL-3, IL-4, muteína de IL-4, muteína Y124G de IL-4, muteína Y124X de IL-4, muteínas de IL-4, receptor de IL-5, IL-6, receptor de IL-6, clon receptor de IL-7, receptor de IL-8, variante de proteína madura de IL-9 (versión Met117), inmunoglobulinas o moléculas basadas en inmunoglobulina o fragmento de una de las dos (por ejemplo, un Small Modular ImmunoPharmaceutical™ ("SMIP") o dAb, fragmentos Fab', F(ab')2, scAb, scFv o fragmento de scFv), entre los que se incluyen, pero de forma no limitativa, plasminógeno, vacuna contra la gripe, inhibina alfa, inhibina beta, insulina, factor de crecimiento de tipo insulina, integrina Mab, inhibidor de tripsina inter alfa, proteína inducible por interferón gamma (IP-10), interferones (tales como especies y subespecies de interferón alfa, especies y subespecies de interferón beta, especies y subespecies de interferón gamma), interleucina 6, receptor de interleucina 8 (IL-8), receptor B de interleucina 8, interleucina-1 alfa, proteína p43 asociada al receptor de interleucina-2, interleucina-3, muteínas de interleucina-4, proteína interleucina-8 (IL-8), interleucina-9, proteína madura (versión Thr117) interleucina-9 (IL-9), interleucinas (tal como IL10, IL11 y IL2), vacuna contra la encefalitis japonesa, inhibidor de calicreína, factor de crecimiento de queratinocitos, proteína de dominio Kunitz (tal como aprotinina, proteína precursora amiloide y aquellas descritas en WO 03/066824, con o sin fusiones de albúmina), proteína de dominio Kunitz (tal como aprotinina, proteína precursora amiloide y aquellas descritas en WO 03/066824, con o sin fusiones de albúmina), LACI, lactoferrina, proteína II de enlace TGF-beta latente, leptina, quimicina-1 expresada en el hígado (LVEC-1), quimicina-2 expresada en el hígado (LVEC-2), LT-alfa, LT-beta, hormona de luteinización, vacuna contra la Lyme, linfotactina, análogo de quimiocina derivado de macrófagos MDC (n+1), análogo de quimiocina derivado de macrófagos MDC-eyfy, análogo de quimiocina derivado de macrófagos MDC-y1, quimiocina derivada de macrófagos, MDC, quimiocina derivada de macrófagos (MDC), maspina; inhibidor 5 de proteasa, receptor MCP-1, MCP-1a, MCP-1b, MCP-3, receptor MCP-4, M-CSF, proteína inhibidora de melanoma, proteínas enlazadas a la membrana, interleucina 9 humana de Met117, MIP-3 alfa, MIP-3 beta, MIP-gamma, MIRAP, RANTES modificado, anticuerpo monoclonal, MP52, interleucina 6 mutante S176R, troponina I de proteína contráctil miofibrilar, péptido natriurético, factor beta de crecimiento nervioso, factor-beta 2 de crecimiento nervioso, neuropilina-1, neuropilina-2, neurotactina, neurotropina-3, neurotropina-4, neurotropina-4a, neurotropina-4b, neurotropina-4c, neurotropina-4d, péptido-2 de activación neurofílica (NAP-2), receptor NOGO-66, NOGO-A, NOGO-B, NOGO-C, quimiocina beta nueva designada PTEC, quimiocina modificada en N-terminal GroHEK/hSDF-1 alfa, quimiocina modificada en N-terminal GroHEK/hSDF-1 beta, quimiocina modificada en N-terminal met-hSDF-1 alfa, quimiocina modificada en N-terminal met-hSDF-1 beta, OPGL, proteína-1 osteogénica; OP-1; BMP-7, proteína-2 osteogénica; OX40; ACT-4; OX40L, oxitocina (neurofisina I), hormona paratiroides, parcheado, parcheado-2, PDGF-D, toxoide de los ferina, quimiocina expresada en glándula pituitaria (PGEC), factor de crecimiento de placenta, factor-2 crecimiento de placenta, inhibidor-1 de activador del plasminógeno; PAI-1, inhibidor-2 de activador del plasminógeno; PAI-2, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento derivado de plaquetas Bv-sis, precursor A de factor de crecimiento derivado de plaquetas, precursor B de factor de crecimiento derivado de plaquetas, Mab de plaquetas, factor de crecimiento de la célula endotelial derivado de plaquetas (PD-ECGF), cadena de factor A de crecimiento derivado de las plaquetas, cadena de factor B de crecimiento derivado de las plaquetas, polipéptido usado para tratar sepsis, variante "milano" de preproapolipoproteína, variante "parís" de preproapolipoproteína, pretrombina, quimiocina CC de primate "ILINCK", quimiocina CXC de primate "IBICK", proinsulina, prolactina, prolactina 2, prosápido, péptidos inhibidores de proteasas, proteína C, proteína S, protrombina, prourocina, RANTES, RANTES 8-68, RANTES 9-68, péptido RANTES, receptor RANTES,

interleucina-16 recombinante, resistina, restrictocina, inhibidores de proteasa retroviral, ricina, vacuna contra el rotavirus, Mab de RSV, saporina, sarcina, polipéptidos segregados y transmembranales, colinesterasa sérica, proteína sérica (tal como un factor de coagulación sanguínea), proteína-3 quinasa del receptor de BMP soluble, receptor de VEGF soluble, factor inhibidor de células madres, vacuna contra el *Straphylococcus*, factor-1 alfa derivado del estroma, factor-1 beta derivado del estroma, sustancia P (taququinina), péptido T1249, péptido T20, endonucleasa T4, TACI, Tarc, TGF-beta 1, TGF-beta 2; interleucina 9 humana Thr117, trombina, trombopoyetina, derivado 1 de trombopoyetina, derivado 2 de trombopoyetina, derivado 3 de trombopoyetina, derivado 4 de trombopoyetina, derivado 5 de trombopoyetina, derivado 6 de trombopoyetina, derivado 7 de trombopoyetina, quimiocina expresada en timo (TECK), hormona estimulante de la tiroides, péptido de anticoagulante de garrapata, proteína Tim-1, precursor de TNF-alfa, TNF-R, TNF-RII; receptor p75 TNF; receptor de muerte, tPA, transferrina, factor beta de crecimiento transformante, péptidos de tropomodulina, proteína quimiotáctica de monocitos truncados 2 (6-76), proteína quimiotáctica de monocitos truncados 2 (6-76), proteína RANTES truncada (3-68), factor de necrosis tumoral, urato oxidasa, uroquinasa, vasopresina (neurofisina II), VEGF R-3; flt-4, receptor VEGF; KDR; flk-1, VEGF-110, VEGF-121, VEGF-138, VEGF-145, VEGF-162, VEGF-165, VEGF-182, VEGF-189, VEGF-206, VEGF-D, VEGF-E; VEGF-X, factor de von Willebrand, proteína quimiotáctica 2 de monocitos de tipo salvaje, ZTGF-beta 9, soportes de anticuerpos alternativos, por ejemplo, anticalina(s), adnectina(s), fragmento(s) de fibrinógeno, nanocuerpos tales como nanocuerpos de camélido, infestina, y/o cualquiera de las moléculas mencionadas en WO01/79271 (particularmente en la página 9 y/o la tabla 1 WO 2003/59934 (particularmente la tabla 1), WO03/060071 (particularmente la tabla 1) o WO01/079480 (particularmente la tabla 1).

[0239] Además, los conjugados pueden comprender uno o más (varios) de fármacos de quimioterapia tales como: ácido 13-cis-retinoico, 2-CdA, 2-clorodeoxiadenosina, 5-azacitidina, 5-fluorouracilo, 5-FU, 6-mercaptopurina, 6-MP, 6-TG, 6-tioguanina, Abraxane, Accutane®, actinomicina D, Adriamycin®, Adrucil®, Agrylin®, Ala-Cort®, aldesleuquina, alemtuzumab, ALIMTA, alitretinoína, Alkaban-AQ®, Alkeran®, ácido all-transretinoico, interferón alfa, altretamina, ametopterina, amifostina, aminoglutetimida, anagrelida, Anandron®, anastrozol, arabinosilcitosina, Ara-C, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, trióxido de arsénico, asparaginasa, ATRA, Avastin®, azacitidina, BCG, BCNU, bevacizumab, bexaroteno, BEXXAR®, bicalutamida, BiCNU, Blenoxane®, bleomicina, bortezomib, busulfano, Busulfex®, C225, leucovorina de calcio, Campath®, Camptosar®, camptotecina-11, capecitabina, Carac™, carboplatino, carmustina, oblea de carmustina, Casodex®, CC-5013, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidine®, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, factor fitrovorum, cladribina, cortisona, Cosmegen®, CPT-11, ciclofosfamida, Cytadren®, citarabina, citarabina liposomal, Cytosar-U®, Cytoxan®, dacarbazine, Dacogen, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunomicina, daunorrubicina, hidrocloruro de daunorrubicina, daunorrubicina liposomal, DaunoXome®, Decadron, decitabina, Delta-Cortef®, Deltasone®, denileucina diftitox, DepoCyt™, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, dexasona, dexametasona, DHAD, DIC, Diodes, Docetaxel, Doxil®, doxorubicina, doxorubicina liposomal, Droxia™, DTIC, DTIC-Dome®, Duralone®, Efudex®, Eligard™, Ellence™, Eloxatin™, Elspar®, Emcyt®, epirubicina, epoetina alfa, Erbitux™, erlotinib, Erwinia L-asparaginasa, estramustina, ethyol, Etopophos®, etopósido, fosfato de etopósido, Eulexin®, Evista®, exemestano, Fareston®, Faslodex®, Femara®, filgrastim, floxuridina, Fludara®, fludarabina, Fluoroplex®, fluorouracilo, fluorouracilo (crema), fluoximesterona, flutamida, ácido folínico, FUDR®, fulvestrant, G-CSF, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, Gemzar®, Gleevec™, oblea de Gliadel®, GM-CSF, goserelina, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos, Halotestin®, Herceptin®, hexadrol, Hexalen®, hexametilmelamina, hMM, Hycamtin®, Hydrea®, Hydrocort Acetate®, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato de hidrocortona, hidroxurea, ibritumomab tiuxetan, Idamycin®, idarrubicina, Ifex®, IFN-alfa ifosfamida, IL-11, IL-2, mesilato de imatinib, imidazol carboxamida, interferón alfa, interferón alfa-2b (conjugado PEG), interleucina-2, interleucina-11, Intron A® (interferón alfa-2b), Iressa®, irinotecán, isotretinoína, Kidrolase®, Lanacort®, lapatinib, L-asparaginasa, LCR, lenalidomida, letrozol, leucovorina, Leukerin, Leukine™, leuproreli, leurocristina, Leustatin™, Ara-C liposomal, Liquid Pred®, lomustina, L-PAM, L-sarcolisina, Lupron®, Lupron Depot®, Matulane®, maxidex, mecloretamina, hidrocloruro de mecloretamina, Medralone®, Medrol®, Megace®, megestrol, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, mesna, Mesnex™, metotrexato, sodio de metotrexato, metilprednisolona, Meticorten®, mitomicina, mitomicina-C, mitoxantrona, M-Prednisol®, MTC, MTX, Mustargen®, mustina, Mutamycin®, Myleran®, Mylocel™, Mylotarg®, Navelbine®, nelarabine, Neosar®, Neulasta™, Neumega®, Neupogen®, Nexavar®, Nilandron®, nilutamida, Nipent®, mostaza de nitrógeno, Novaldex®, Novantrone®, octreotida, acetato de octreotida, Oncospas®, Oncovin®, Ontak®, Onxal™, oprelvekin, Orapred®, Orasone®, oxaliplatin, un taxol o derivado de taxol, por ejemplo, paclitaxel o paclitaxel ligado a proteína, pamidronato, panitumumab, Panretin®, Paraplatin®, Pediapred®, interferón PEG, pegaspargasa, pegfilgrastim, PEG-INTRON™, PEG-L-asparaginasa, pemtrexed, pentostatina, mostaza de fenilalanina, Platinol®, Platinol-AQ®, prednisolona, prednisona, Prelone®, procarbazina, PROCRIT®, Proleukin®, prolfeprospan 20 con implante de carmustina, Purinethol®, raloxifeno, Revlimid®, Rheumatrex®, Rituxan®, rituximab, Roferon-A® (interferón alfa-2a), Rubex®, hidrocloruro de rubidomicina, Sandostatin®, Sandostatin LAR®, sargramostim, Solu-Cortef®, Solu-Medrol®, sorafenib, SPRYCEL™, STI-571, estreptozocina, SU11248, sunitinib, Sutent®, tamoxifeno, Tarceva®, Targretin®, Taxol®, Taxotere®, Temodar®, temozolomida, tenipósido, TESPA, talidomida, Thalomid®, TheraCys®, tioguanina, Thioguanine Tabloid®, tiofosfoamida, Thioplex®, tiotepa, TICE®, Toposar®, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, Trexall™, Trisenox®, TSPA,

TYKERB®, VCR, Vectibix™, Velban®, Velcade®, VePesid®, Vesanoid®, Viadur™, Vidaza®, vinblastina, sulfato de vinblastina, Vincasar Pfs®, vincristina, vinorelbina, tartrato de vinorelbina, VLB, VM-26, vorinostat, VP-16, Vumon®, Xeloda®, Zanosar®, Zevalin™, Zinecard®, Zoledex®, ácido zoledrónico, Zolinza, Zometa®; radiofármacos tales como: carbono-11, carbono-14, cromo-51, cobalto-57, cobalto-58, erbio-169, flúor-18, galio-67, oro-198, indio-111, indio-113m, yodo-123, yodo-125, yodo-131, hierro-59, criptón-81m, nitrógeno-13, oxígeno-15, fósforo-32, renio-186, rubidio-82, samario-153, selenio-75, estroncio-89, tecnecio-99m, talio-201, tritio, xenón-127, xenón-133, itrio-90, agentes de formación de imágenes tales como gadolinio, magnetita, manganeso, tecnecio, 1125, 1131, P32, TI201, Iopamidol, PET-FDG.

- 5 [0240] Otras parejas de fusión, parejas de conjugación y/o moléculas para inclusión en una nanopartícula, asociado o composición según la invención incluyen: fármacos para la acromegalia, por ejemplo, somatulina, lanreotida, octreotida, Sandostatin; antitrombóticos, por ejemplo, bivalirudina, Angiomax, dalteparina, Fragmin, enoxaparina, Lovenox, drotrecogina alfa (por ejemplo, activada), Xigris, heparina; compuestos de terapia reproductiva asistida, por ejemplo, coriogonadotropina, Ovidrel, folitropina, alfa/beta; enzimas por ejemplo, hialuronidasa, Hylenex; fármacos para la diabetes, por ejemplo, exenatida, Byetta, glucagón, insulina, liraglutida, albiglutida, agonistas del GLP-1, exendina o un análogo de exendina; compuestos útiles para el diagnóstico, por ejemplo, protirelina, Thyrel TRH Thypinone, secretina (por ejemplo, humana sintética), Chirhostim, tirotropina (por ejemplo, alfa), fármacos Thyrogen de eritropoyesis, por ejemplo, darbepoetina alfa, Aranesp, epoetina alfa, Epojen, Eprex, fármacos para el tratamiento de defectos genéticos, por ejemplo, pegademasa, fármacos para el tratamiento de fallo de crecimiento, por ejemplo, Adagen, mecasermina, rinfabato, fármacos para el tratamiento de fibrosis quística, por ejemplo, dornasa alfa, Pulmozyme, fármacos para el tratamiento de trastornos metabólicos, por ejemplo, agalsidasa beta, Fabrazyme, alglucosidasa alfa, Myozyme, laronidasa, Aldurazyme, fármacos para el tratamiento de verruga genital intralesional, por ejemplo, interferón alfa-n3, Alferon N, fármacos para el tratamiento de enfermedad granulomatosa, por ejemplo, interferón gamma-1b, Actimmune; fármacos para el tratamiento de fallo de crecimiento, por ejemplo, pegvisomant, Somavert, somatropina, Genotropin, Nutropin, Humatrope, Serostim, Protropin; fármacos para el tratamiento de fallo cardíaco, por ejemplo, nesiritida, Natrecor; fármacos para el tratamiento de hemofilia, por ejemplo, un factor de coagulación, por ejemplo, factor VIII, Helixate FS, Kogenate FS, factor IX, BeneFIX, factor VIIa, Novoseven, desmopresina, Stimate, DDAVP; fármacos hemopoyéticos, por ejemplo, filgrastim (g-CSF), Neupogen, oprelvekina, neumega, pegfilgrastim, 30 Neulasta, Sargramostim, leucina; fármacos para el tratamiento de la hepatitis C, por ejemplo, interferón alfa-2a, Roferon A, interferón alfa-2b, Intron A, interferón alfacon-1, Infergen, peginterferon alfa-2a, Pegasys, peginterferon alfa-2b, PEG-Intron; fármacos para el tratamiento del VIH, por ejemplo, enfuvirtida, Fuzeon; Fabs, por ejemplo, Fab (antitrombina), abciximab, ReoPro; anticuerpos monoclonales, por ejemplo, daclizumab, Zenapax; anticuerpos monoclonales antiviricos, por ejemplo, palivizumab, Synagis; anticuerpos monoclonales 35 para el tratamiento del asma, por ejemplo, omalizumab, Xolair; anticuerpos monoclonales para usar en la formación de imágenes de diagnóstico, por ejemplo, arcitumomab, CEA-Scan, capromab pendetida, ProstaScint, satumomab pendetida, OncoScint CR/OV, Fabs para usar en la formación de imágenes de diagnóstico, por ejemplo, nefetumomab, Verluma; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, basiliximab, Simulect, Muromonab-CD3, Orthoclone OKT3; anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la malignidad, 40 por ejemplo, alemtuzumab, Campath, ibritumomab tiuxetan, Zevalin, rituximab, Rituxan, trastuzumab, Herceptin; anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), por ejemplo, adalimumab, Humira, infliximab, Remicade; anticuerpos monoclonales para uso como un radioinmunoterapéutico, por ejemplo, tositumomab y yodo 1³¹, tositumomab, Bexxar; fármacos para el tratamiento de degeneración macular, por ejemplo, pegaptanib, Macugen; fármacos para el tratamiento de la malignidad, por ejemplo, aldesleucina, proleucina, interleucina-2, asparaginasa, Elspar, rasburicase, Elitek, denileucina diftitox, Ontak, pegaspargase, Oncaspar, goserelina, leuprolida; fármacos para el tratamiento de la esclerosis múltiple (MS), por ejemplo, acetato de glatiramer (por ejemplo, copolímero-1), Copaxone, interferón beta-1a, Avonex, Rebif, interferón beta-1 b, Betaseron; fármacos para el tratamiento de la mucositis, por ejemplo, palifermina, Kepivance; fármaco para 45 el tratamiento de la distonía, por ejemplo, neurotoxina, toxina botulínica de tipo A, bótox, cosmético de bótox, toxina botulínica de tipo B, MYOBLOC; fármacos para el tratamiento de la osteoporosis, por ejemplo, teriparatida, Forteo; fármacos para el tratamiento de la psoriasis, por ejemplo, alefacept, Amevive; fármacos para el tratamiento de AR, por ejemplo, abatacept, Orencia, anakinra, Kineret, etanercept, Enbrel; trombolíticos, por ejemplo, alteplasa, Activase, activador del t-plasminógeno recombinante (rtPA), anistreplasa, Eminase, reteplase, Retavase, estreptoquinasa, Streptase, tenecteplasa, TNKase (tenecteplasa), uroquinasa, Abbokinase, Kinlytic; 50 fármacos para el tratamiento de la osteoporosis, por ejemplo, calcitonina (por ejemplo, salmón), Miacalcin, Fortical, fármacos para el tratamiento de úlceras de la piel, por ejemplo, becaplermin, Regranex, colagenasa, Santyl.
- 55 [0241] Se puede hacer referencia a tales polipéptidos y compuestos químicos como fracciones de diagnóstico, fracciones terapéuticas, fracciones profilácticas o fracciones beneficiosas.

[0242] Preferiblemente la pareja de fusión y/o pareja de conjugación no es una albúmina, variante o fragmento de la misma.

[0243] Uno o más (varios) polipéptidos terapéuticos o profilácticos se pueden fusionar al N-terminal, el C-terminal de albúmina, insertar en un bucle en la estructura de la albúmina o cualquier combinación de los mismos. Puede o no comprender secuencias conectoras que separan los distintos componentes del polipéptido de fusión.

- 5 [0244] Las enseñanzas sobre las fusiones de albúmina o un fragmento de la misma se conocen en la técnica y la persona experta entenderá que tales enseñanzas también se pueden aplicar a la invención. WO 2001/79271A y WO 2003/59934 también contienen ejemplos de polipéptidos terapéuticos y profilácticos que se pueden fusionar a albúmina o fragmentos de la misma, y estos ejemplos se aplican también a la invención.
- 10 [0245] La invención se describe adicionalmente mediante los ejemplos siguientes que no se deberían interpretar como limitadores del ámbito de la invención.

Ejemplos

- 15 **Ejemplo 1:** Preparación de plásmidos de expresión de muteína de HSA.

[0246] Las variantes de HSA se expresaron utilizando técnicas de biología molecular estándar, tales como las descritas en Sambrook, J. y D.W. Russell, 2001 (*Molecular Cloning: a laboratory manual*, 3^a ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y).

- 20 [0247] La construcción del plásmido de expresión K573P se describe en WO2011/051489. La construcción de los plásmidos de expresión restantes se realizó como se describe en WO 2012/150319 (PCT/EP12/058206). Las variantes HSA T83K, HSA E82A, HSA E82D, HSA P110G, HSA L112F y HSA T83N/N111 E se produjeron como se describe en el ejemplo 6, método 2 de WO 2012/150319 (PCT/EP12/058206). Los mutantes de combinación que contienen la sustitución K573P se produjeron como se describe en "Production of combination mutants with K573P" (WO 2012/150319 (PCT/EP12/058206)), donde los fragmentos requeridos se insertaron en pDB4852 apropiadamente digerido (descrito en WO 2012/150319 (PCT/EP12/058206,)). Los fragmentos que contenían T83N/N111E, T83K, E82A, E82D, P110G y L112F se eliminaron de constructos sintéticos vía los sitios de restricción indicados (tabla 1). El fragmento que contenía la sustitución T83N se eliminó de pDB4874 (descrito en WO 2012/150319 (PCT/EP12/058206)). La unión de las variantes de HSA que codifican polinucleótidos y plásmidos pDB3964/pDB4852 produjo plásmidos, que se usaron para expresar los mutantes deseados (tabla 1). Todos los plásmidos se secuenciaron para confirmar que la secuencia de HSA solo se mutó en la posición (las posiciones) deseada(s).

- 35 [0248] La construcción de HSA T83N, HSA N111E y HSA N111E/K573P fue como se describe en WO 2012/150319 (PCT/EP12/058206).

- 40 [0249] La transformación de *S. cerevisiae* se realizó como se describe en WO 2012/150319 (PCT/EP12/058206), utilizando el método de almacenaje durante 24 horas descrito en WO 2011/051489, con la excepción de que la cepa huésped fue *S. cerevisiae* DYB7 (Payne *et al* (2008) *Applied and Environmental Microbiology* Vol. 74(24): 7759-7766) con cuatro copias de PDI integradas en el genoma.

Tabla 1: Construcción de plásmidos de expresión de muteína de HSA.

Variante	Enzimas de restricción	Tamaño de fragmento digerido (kb)	Plásmido	SEQ ID Nº
HSA T83N/N111	SacII/Nhel	0,395	pDB4966	32
HSA T83N/N111E/K573P	SacII/Nhel	0,395	pDB4967	33
HSA T83N/K573P	SacII/Nhel	0,395	pDB4968	34
HSA T83K	SacII/Nhel	0,395	pDB4903	35
HSA E82A	SacII/Nhel	0,395	pDB4904	36
HSA L112F	SacII/Nhel	0,395	pDB4907	37
HSA T83K/K573P	SacII/Nhel	0,395	pDB4908	38
HSA E82A/K573P	SacII/Nhel	0,395	pDB4909	39
HSA L112F/K573P	SacII/Nhel	0,395	pDB4912	40
HSA E82D	SacII/Nhel	0,395	pDB4905	41
HSA P110G	SacII/Nhel	0,395	pDB4906	42
HSA E82D/K573P	SacII/Nhel	0,395	pDB4910	43
HSA P110G/K573P	SacII/Nhel	0,395	pDB4911	44

- 45 **Ejemplo 2:** Análisis SPR de afinidad de enlace de variantes de albúmina al FcRn

[0250] Los análisis SPR se realizaron como se describe en WO 2012/150319 (PCT/EP12/058206).

[0251] Las variantes fueron albúmina (SEQ ID Nº: 2), cada una con una mutación puntual seleccionada de: D108A, N111D, N111G, N111H, N111K, K190A, R197A, K276N, R410A, Y411A, P416A, E425A, E425K, K466A, D471A, R472A, N503D, N503K, E505K, E505Q, H510D, H510E, D512A, D512E, K524A, K525A, T527A, T527D, T527M, E531A, E531H, K534V, H535F, E565V, A569L, A569S, A569V y V576F.

[0252] En primer lugar, las variantes se analizaron mediante SPR para determinar su respuesta de enlace (RU) a shFcRn. Solo se analizaron variantes con una respuesta de enlace de más del 20 % más alta o más baja que la respuesta de enlace de la albúmina de tipo salvaje para identificar la KD (tabla 2, a continuación). HSA de tipo salvaje y HSA con mutación K573P se usaron como controles.

5 [0253] Las variantes con una KD inferior que la HSA de tipo salvaje tienen una afinidad de enlace superior a shFcRn.

10 [0254] Los datos para las posiciones 108 y 111 defienden la implicación de un bucle que incluye las posiciones 105 a 120 en la interacción con el FcRn y, por lo tanto, que la alteración en cualquier posición dentro de este bucle modulará la afinidad de enlace de la albúmina al FcRn.

15 Tabla 2: Afinidad de enlace de variantes de albúmina a shFcRn

Molécula	SEQ ID Nº:	Ka ($10^3/\text{Ms}$)	Kd ($10^{-3}/\text{s}$)	KD (μM)
WT rHSA	2	-	-	$3,1 \pm 0,4^*$
HSA K573P	3	-	-	$0,4 \pm 0,1^*$
HSA E505Q	45	2,1	2,9	1,4
HSA N111D	46	0,8	4,4	5,2
HSA T527M	47	2,7	3,3	1,2
HSA N111G	48	1,6	5,2	3,3
HSA N111H	49	0,5	2,4	5,0
HSA D512E	50	2,7	10,9	4,1
HSA K524A	51	3,3	11,6	3,5
HSA T527A	52	2,6	13,7	5,2
HSA E531H	53	3,5	20,8	6,2
HSA N111K	54	0,5	8,3	17,3
HSA E425K	55	3,6	12,4	3,5
HSA K534V	56	4,8	5,5	1,1
HSA H510D	57	0,2	0,4	0,2
HSA A569S	58	0,7	4,8	6,8
HSA D108A	59	0,9	12,7	13,7

* Media de cinco repeticiones, por lo tanto, los datos Ka y Kd no se proporcionan

[0255] Las variantes eran albúmina (SEQ ID Nº: 2), cada una con una mutación puntual seleccionada de: N111D, N111G, N111H, N111D/K573P, N111G/K573P, N111H/K573P, E505Q, E425A, T527M, E505Q/K573P, E425A/K573P y T527M/K573P se prepararon como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 3. Análisis SPR de la afinidad de enlace de variantes de albúmina al FcRn

[0256] Las variantes eran albúmina (SEQ ID Nº: 2), cada una con una mutación puntual seleccionada de: N111D, N111G, N111H, N111D/K573P, N111G/K573P, N111H/K573P, E505Q, E425A, T527M, E505Q/K573P, E425A/K573P y T527M/K573P se prepararon como se ha descrito anteriormente.

20 Tabla 3: Afinidad de enlace de variantes de albúmina a shFcRn-HIS

Molécula	SEQ ID Nº:	Ka ($10^3/\text{Ms}$)		Kd ($10^{-3}/\text{s}$)		KD (μM)	
WT rHSA	2	-		-		$3,6 \pm 0,54^*$	
HSA K573P	3	-		-		$0,6 \pm 0,12^{**}$	
HSA N111D	46	9,8	9,1	17,9	17,9	1,8	2,0
HSA N111G	48	7,4	7,4	20,5	19,2	2,7	2,6
HSA N111H	49	4,4	4,0	15,6	14,2	3,5	3,6
HSA N111D/K573P	60	4,0	4,2	1,9	2,2	0,5	0,5
HSA N111G/K573P	61	4,1	4,7	1,7	2,3	0,4	0,5
HSA N111H/K573P	62	2,9	3,0	1,7	2,2	0,6	0,7
HSA E505Q	45	5,1	5,0	4,9	6,0	1,0	1,2
HSA E425A	63	6,6	7,9	34,1	28,1	5,1	3,6
HSA T527M	47	4,9	4,8	4,4	5,1	0,9	1,1
HSA E425A/K573P	64	3,4	3,6	2,5	3,2	0,7	0,9
HSA E505Q/K573P	65	0,4	0,4	0,5	1,1	1,6	2,5
HSA T527M/K573P	66	2,6	2,8	1,2	2,2	0,5	0,8

* Media de 8 y desviación típica ** Media de 5 y desviación típica.

Las variantes con una KD inferior que la HSA de tipo salvaje tienen una afinidad de enlace superior a shFcRn. Por el contrario, las variantes con una KD más alta que la HSA de tipo salvaje tienen una afinidad de enlace inferior a shFcRn.

[0256] Los datos para las variantes que incluyen K573P generan aumentos en la afinidad coherentes con la sustitución K573P solo.

5 **Ejemplo 4.** Análisis SPR de afinidad de enlace de variantes de albúmina al FcRn

[0257] Las variantes fueron albúmina (SEQ ID N°: 2), cada una con una mutación puntual seleccionada de: N111R, N111Q, N111E, N111R/K573P, N111Q/K573P, N111E/K573P, N109D, N109E, N109Q, N109R, N109K, N109H, N109G, D108E, T83N, L575F y K534V/K573P se prepararon como se ha descrito anteriormente.

10

Tabla 4a: Afinidad de enlace de variantes de albúmina a shFcRn-HIS

Molécula	SEQ ID Nº:	Ka ($10^3/\text{Ms}$)		Kd ($10^{-3}/\text{s}$)		KD (μM)	
WT HSA	2	-		-		$2,0 \pm 0,3^*$	
HSA K573P	3	-		-		$0,3 \pm 0,0^{**}$	
HSA N111E	67	15,3	14,3	13,1	15,2	0,8	1,1
HSA N111E/K573P	68	4,2	-	2,4	-	0,6	-
HSA N109K	69	9,7	6,3	18,3	21,6	1,9	3,4
HSA D108E	70	13,9	7,5	16,6	19,5	1,2	2,6
HSA T83N	71	17,7	15,2	15,6	16,8	0,9	1,1
HSA L575F	72	11,8	8,3	31,3	32,2	2,7	4,0
HSA K534V/K573P	73	4,7	4,5	6,9	6,9	1,5	1,5

* Media de 11 y desviación típica ** Media de 5 y desviación típica.

Tabla 4b

Molécula	SEQ ID Nº:	Ka ($10^3/\text{Ms}$)		Kd ($10^{-3}/\text{s}$)		KD (μM)	
WT rHSA	2	-		-		$3,6 \pm 0,54^*$	
HSA K573P	3	-		-		$0,6 \pm 0,12^{**}$	
HSA N111D	46	9,8	9,1	17,9	17,9	1,8	2,0
HSA N111G	48	7,4	7,4	20,5	19,2	2,7	2,6
HSA N111H	49	4,4	4,0	15,6	14,2	3,5	3,6

* Media de 8 y desviación típica ** Media de 5 y desviación típica.

15 Los datos demuestran un papel para el bucle 108 a 111 en el enlace de HSA al FcRn, con afinidad de enlace reducida observada en las variantes D108A y N111K (tabla 2). Las mutaciones adicionales en la posición 111 demostraron un rango de afinidades de enlace, desde la afinidad reducida observada para la variante N111K hasta la variante N111E, que mostró una afinidad aumentada al FcRn en comparación con la WT HSA (tabla 4). La variante N111Q/K573P (figura 5, SEQ ID N°: 74) muestra una curva de enlace con respuesta aumentada en 20 comparación con la WT HSA y una disociación más lenta en comparación con la WT HSA, esto es coherente con la sustitución K573P. La posición relativa de la región de bucle 108 a 112 de la HSA y el FcRn (figura 6) sugiere que esta región tiene potencial para contribuir al enlace al FcRn como se predice en el ejemplo 2. Detalles adicionales con relación a las figuras 5 y 6 se proporcionan en WO 2012/150319 (PCT/EP12/058206).

25 [0258] La posición relativa de la región de bucle adyacente del dominio I (dominio 1), que comprende los residuos 78 a 88 (figura 6), sugiere que esta región tiene potencial para contribuir al enlace al FcRn. Esto se apoya con la observación de que la variante T83N muestra afinidad aumentada al FcRn en comparación con la WT HSA (tabla 4).

30 [0259] La mutación de los residuos adyacentes, particularmente E82, P110 y L112 (figura 6), se predeciría que altera la afinidad de enlace de la HSA a FcRn.

Ejemplo 5: Análisis SPR de afinidad de enlace de variantes de albúmina al FcRn

35 [0260] Se realizaron análisis SPR en un instrumento Biacore 3000 (GE Healthcare). La inmovilización se efectuó en chips CM5 acoplados con shFcRn (GeneArt 1177525) usando química de acoplamiento de aminas de GE Healthcare según las instrucciones del fabricante. Los niveles inmovilizados de shFcRn-HIS (shFcRn con una cola 6-His en el C-terminal de beta-2-microglobulina) fueron ~1200R, y se consiguieron mediante inyección de 20 µg/mL de shFcRn en el acetato sódico con pH 4,5 (GE Healthcare). La superficie del chip se dejó estabilizar con un flujo constante (5 µL/min) de tampón de migración - tampón fosfato dibásico/monobásico con pH 5,5 a 25 °C durante toda la noche. Después de la estabilización del ligando, la superficie del chip se acondicionó mediante inyección de 3 x 45 µL de tampón fosfato dibásico/monobásico a 30 µL/min seguido de HBS_EP (0,01 M de HEPES, 0,15 M de NaCl, 3 mM de EDTA, 0,005 % de tensioactivo P20) a pH 7,4 (GE Healthcare)) pasos de 40

regeneración (12 s) entre cada inyección. Las superficies se controlaron entonces para actividad mediante inyección de 3x45 µL de control positivo a 30 µL/min, seguido de pulso de regeneración de 12 s.

- 5 [0261] Análisis de enlace a pH 5,5: sensorgramas para datos de enlace se obtuvieron mediante inyección de 45 µL de 20 µM (diluidos en el tampón de pH 5,5) de analitos en el tampón de migración de pH 5,5 a 30 µL/min por duplicado. 2 X 12 s impulsos de regeneración después de la inyección se realizaron para restaurar la línea de base (HBS-EP pH 7,4; 10 µL a 50 µL/min). La referencia se sustrajo entonces y se usó software BiaEvaluation 4.1 para obtener datos de análisis de enlace.
- 10 [0262] Análisis cinético a pH 5,5: sensorgramas para datos cinéticos se obtuvieron mediante inyección de 45 µL de cinco concentraciones: 20 µM, 4 µM, 0,8 µM, 0,16 µM y 0,032 µM de analitos en el tampón de migración a pH 5,5 a 30 µL/min con un periodo de 90 s después de la inyección (para permitir la suave disociación para la modelación cinética). Se realizaron 2 X 12 s impulsos de regeneración después de la inyección para restaurar la línea de base (HBS-EP pH 7,4; 10 µL a 50 µL/min). El análisis se realizó en dos ocasiones separadas. El valor de la célula de referencia se sustrajo entonces y se usó software Biaevaluation 4.1 para obtener datos cinéticos y confirmar valores de KD.
- 15 [0263] Se usó SPR para identificar la respuesta de enlace de las variantes al FcRn, los resultados se muestran en las tablas 5a y 5b.

20

Tabla 5a:

Molécula	SEQ ID N. ^º	Respuesta de enlace (RU)
WT rHSA	2	229
HSA K573P	3	300
HSA T83K	35	194
HSA T83K/K573P	38	285
HSA E82A	36	221
HSA E82A/K573P	39	275
HSA E82D	41	227
HSA E82D/K573P	43	269
HSA P110G	42	235
HSA P110G/K573P	44	284
HSA L112F	37	253
HSA L112F/K573P	40	290

Los valores mostrados son una media de dos ejecuciones.

Tabla 5b:

Molécula	SEQ ID N. ^º	Respuesta de enlace (RU)
WT rHSA	2	148
HSA K573P	3	181
HSA T83N/N111E	32	167

Los valores mostrados son una media de dos ejecuciones.

- 25 [0264] El análisis de KD se realizó en las variantes para valorar la afinidad de enlace al FcRn de la variante con respecto a la afinidad de enlace HSA-K573-FcRn. Los resultados se muestran en la tabla 6. Análisis adicional se efectuó para calcular las afinidades de enlace (tabla 7).

Tabla 6:

Molécula	SEQ ID N. ^º	KD (µM)	Afinidad de enlace (diferencia de veces, con respecto a la HSA de tipo salvaje)
WT rHSA	2	3,82	-
HSA L112F	37	1,44	2,7
HSA T83K	35	1,42	2,7
HSA E82A	36	2,81	1,4
HSA K573P	3	0,18	21,2
HSA L112F/K573P	40	0,108	35,4
HSA T83K/K573P	38	0,147	26,0
HSA E82A/K573P	39	0,174	22,0

30

Tabla 7

Molécula	SEQ ID N. ^º	K _a (1/Ms)	K _d (1/s)	KD (µM)	KD media (µM)	Diferencia de veces en comparación con la HSA de tipo salvaje
WT rHSA	2	0,63 x	0,0133	2,11	1,97	-

		10^4				
		$0,78 \times 10^4$	0,0141	1,83		
HSA K573P	3	$0,81 \times 10^4$	$1,32 \times 10^{-3}$	0,162	0,20	9,9
		$0,74 \times 10^4$	$1,77 \times 10^{-3}$	0,238		
HSA T83N/N 111 E/K573P	33	$2,28 \times 10^4$	$1,16 \times 10^{-3}$	0,051	0,061	32,3
		$2,28 \times 10^4$	$1,59 \times 10^{-3}$	0,070		
HSA T83N/K573P	34	$1,55 \times 10^4$	$1,3 \times 10^{-3}$	0,084	0,12	16,4
		$1,22 \times 10^4$	$1,84 \times 10^{-3}$	0,15		

[0265] Los datos muestran que HSA T83N/N111E/K573P y HSA T83N/K573P tienen altas afinidades de enlace al FcRn con respecto a la HSA de tipo salvaje. HSA E82A y HSA L112F muestran ambas enlace mejorado al FcRn en comparación con el enlace de HSA de tipo salvaje al FcRn y esto sugiere que los bucles que comprenden los aminoácidos 78 a 88 de la HSA (SEQ ID Nº: 2) y 105 a 120 de la HSA (SEQ ID Nº: 2) están implicados en el enlace de la HSA al FcRn.

[0266] Las HSA con mutaciones únicas en la posición L112 o T83 muestran afinidades de enlace al FcRn similares entre ellas. Sin embargo, la mutación doble de L112 y K573 tiene una afinidad de enlace más fuerte al FcRn que la mutación doble de T83 y K573.

Tabla 8

Molécula	SEQ ID Nº:	Ka ($10^3/\text{MS}$)	Kd ($10^3/\text{s}$)	KD (μM)	KD (μM) media
WT HSA	2	4,3	63,6	13,7	13,8
		5,6	77,6	13,9	
HSA-K573P	3	4,3	6,2	1,4	1,1
		5,2	4,6	0,89	
HSA-E82D	41	2,3	84,3	36,9	24,1
		6,5	73,0	11,3	
HSA-E82D/K573P	43	4,9	6,7	1,4	1,1
		5,5	5,0	0,9	

[0267] Los datos de la tabla 8 muestran que HSA-E82D tiene una baja afinidad de enlace al FcRn con respecto a la albúmina de tipo salvaje y HSA-K573P tiene un alto enlace al FcRn con respecto a la albúmina de tipo salvaje. Sin embargo, el mutante doble HSA-E82D/K573P muestra la misma afinidad de enlace al FcRn que HSA-K573P, es decir, la inclusión de la sustitución E82D no afecta negativamente al enlace al FcRn.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0268]

<110> Novozymes Biopharma UK Ltd
Novozymes Biopharma DK A/S

<120> Variantes de albúmina

<130> 12470-WO-PCT

<150> EP12187326.9
<151> 2012-10-05

<150> EP12191086.3
<151> 2012-11-02

<150> EP12191854.4
<151> 2012-11-08

<150> EP12160007.6
 <151> 2012-03-16
 5 <150> PCT/EP2012/058206
 <151> 2012-05-04
 <160> 74
 10 <170> Versión PatentIn 3.5
 <210> 1
 <211> 1758
 <212> ADN
 15 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (1)..(1758)
 <223> ADNc que codifica HSA
 <400> 1
 25 gatgcacaca agagttaggt tgctcatcggtttaaagatt tggagaaga aaatttcaaa
 60
 gccttggtgt tgattgcctt tgctcagttat cttcaggcgt gtccatttga agatcatgta
 120
 30 aaatttgta atgaagtaac tgaatttgc aaaaacatgtt ttgctgtatga gtcagctgaa
 180
 aatttgtaca aatcaattca taccctttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaacttt
 35 240
 cgtgaaacct atggtaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa
 300
 40 tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacccccc gattggtag accagaggtt
 360
 gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat tttgaaaaa atacttat
 420
 45 gaaattgccca gaagacatcc ttactttat gccccggAAC tccttttctt tgctaaaagg
 480
 tataaagctg ctttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgc
 50 540
 aagctcgatg aacttcggga tgaaggaaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt
 600
 55 gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc
 660

ES 2 664 328 T3

cagagattc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tc ttaccaaa
720

5 gtcccacacgg aatgctgcca tggagatctg ctgttatgtg ctgttatgtg ggcggacctt
780

gccaagtata tcttgaaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa
840

10 aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgtga gatgcctgct
900

gacttgcctt cattagctgc tgatttgtt gaaagtaagg atgtttgc aaactatgt
960

15 gaggcaaagg atgttttcct gggcatgttt ttgttatgtat atgcaagaag gcattctgtat
1020

20 tactctgtcg tgatgtgtct gagacttgcc aagacatatg aaaccactat agagaagtgc
1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgttatgtt taaacctt
1140

25 gtggaaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc ttttgagca gcttggagag
1200

tacaattcc agaatgcgtt attagtttgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact
1260

30 ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaatg ttgtaaacat
1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctt gaaccaggta
35 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaattgtg cacagaatcc
1440

40 ttggtaaca ggcgaccatg ctttcagct ctggagtgat atgaaacata cgttcccaa
1500

gagtttaatg ctgaaacatt cacttccat gcagatatat gcacacttgc tgagaaggag
1560

45 agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctgtga aacacaagcc caaggcaaca
1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgtat ttgcagctt ttgttagagaa gtgtgtcaag
50 1680

qctgacgata aggagacctg ctttgcgag gagggtaaaa aacttggc tgcaagtcaa
1740

55 gctgccttag gcttataa
1758

ES 2 664 328 T3

<210> 2
 <211> 585
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 2

 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 10 1 5 10 15

 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 15 20 25 30

 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 20 35 40 45

 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 25 50 55 60

 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 30 65 70 75 80

 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 35 85 90 95

 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 40 100 105 110

 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 45 115 120 125

 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 50 130 135 140

 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 55 145 150 155 160

 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 60 165 170 175

 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 65 180 185 190

 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

ES 2 664 328 T3

	195	200	205
5	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro 210 215 220		
10	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys 225 230 235 240		
	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp 245 250 255		
15	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser 260 265 270		
20	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His 275 280 285		
25	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser 290 295 300		
30	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala 305 310 315 320		
	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg 325 330 335		
35	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr 340 345 350		
40	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu 355 360 365		
45	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro 370 375 380		
50	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu 385 390 395 400		
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro 405 410 415		
55	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys 420 425 430		

ES 2 664 328 T3

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

5

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

10

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

15

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

20

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

25

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

30

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

35

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

40

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

45

<210> 3
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50

<220>
<223> HSA K573P

55

<400> 3

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

ES 2 664 328 T3

ES 2 664 328 T3

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

5

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

10

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

15

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

20

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

25

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

30

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

35

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

40

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

45

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

50

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

55

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

ES 2 664 328 T3

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

5 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

10 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

15 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

20 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

25 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
 565 570 575

30 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

35 <210> 4
 <211> 609
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
 1 5 10 15

45 Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala
 20 25 30

50 His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu
 35 40 45

55 Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val
 50 55 60

Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
 65 70 75 80

Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp

ES 2 664 328 T3

	85	90	95
5	Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala 100	105	110
10	Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln 115	120	125
15	His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val 130	135	140
20	Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys 145	150	155
25	Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro 165	170	175
30	Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys 180	185	190
35	Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu 195	200	205
40	Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys 210	215	220
45	Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val 225	230	235
50	Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly 260	265	270
55	Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile 275	280	285
	Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu 290	295	300
	Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp 305	310	315
			320

ES 2 664 328 T3

Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser
 325 330 335
 5

Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
 340 345 350

10 Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val
 355 360 365

15 Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys
 370 375 380

20 Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu
 385 390 395 400

25 Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys
 405 410 415

30 Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu
 420 425 430

35 Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 435 440 445

40 Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His
 450 455 460

45 Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val
 465 470 475 480

50 Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg
 485 490 495

55 Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe
 500 505 510

60 Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala
 515 520 525

65 Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu
 530 535 540

ES 2 664 328 T3

Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys
 545 550 555 560

5 Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala
 565 570 575

10 Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe
 580 585 590

15 Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly
 595 600 605

Leu

20 <210> 5
 <211> 621
 <212> PRT
 <213> Pan troglodytes

25 <400> 5

30 Met Asn Glu Ser Ser Cys Cys Ser Thr Ser Leu Pro Ala Phe Gly Val
 1 5 10 15

35 Ser Val Leu Asp Ser Gly His Ser Ser Ser Ala Tyr Ser Arg Gly
 20 25 30

40 Val Phe Arg Arg Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys
 35 40 45

45 Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Val Ala Phe Ala
 50 55 60

50 Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn
 65 70 75 80

55 Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu
 85 90 95

60 Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr
 100 105 110

65 Val Ala Thr Leu Arg Glu Lys Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala
 115 120 125

ES 2 664 328 T3

Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp
130 135 140

5

Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys
145 150 155 160

10

Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Gly Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr
165 170 175

15

Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe
180 185 190

20

Phe Ala Glu Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala
195 200 205

25

Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu
210 215 220

30

Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln
225 230 235 240

35

Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser
245 250 255

40

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

45

Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu
275 280 285

50

Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln
290 295 300

55

Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu
305 310 315 320

Glu Lys Ser His Cys Leu Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala
325 330 335

Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Glu Val Cys
340 345 350

ES 2 664 328 T3

Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr
355 360 365

5 Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg
370 375 380

10 Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala
385 390 395 400

15 Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu
405 410 415

20 Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu
420 425 430

Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr
435 440 445

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

30 Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys
465 470 475 480

35 Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu
485 490 495

40 Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys
500 505 510

Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu
515 520 525

45 Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr
530 535 540

50 Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys
545 550 555 560

55 Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr
565 570 575

ES 2 664 328 T3

Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu
 580 585 590

5 Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly
 595 600 605

10 Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 610 615 620

15 <210> 6
 <211> 608
 <212> PRT
 <213> Macaca mulatta

20 <400> 6

25 Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
 1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Asp Thr His Lys Ser Glu Val Ala
 25 20 25 30

30 His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu His Phe Lys Gly Leu Val Leu
 35 40 45

35 Val Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Glu His Val
 50 55 60

40 Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
 65 70 75 80

45 Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
 85 90 95

50 Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala
 100 105 110

55 Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
 115 120 125

His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Pro Leu Val Arg Pro Glu Val
 130 135 140

55 Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Ala Thr Phe Leu Lys
 145 150 155 160

ES 2 664 328 T3

	Lys Tyr Leu Tyr Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro			
	165	170	175	
5				
	Glu Leu Leu Phe Phe Ala Ala Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Ala Glu Cys			
	180	185	190	
10				
	Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu			
	195	200	205	
15				
	Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys			
	210	215	220	
20				
	Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Asp Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val			
	225	230	235	240
25				
	Ala Arg Leu Ser Gln Lys Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser			
	245	250	255	
30				
	Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly			
	260	265	270	
35				
	Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Met			
	275	280	285	
40				
	Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Asp			
	290	295	300	
45				
	Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Leu Ala Glu Val Glu Asn Asp			
	305	310	315	320
50				
	Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Tyr Val Glu Ser			
	325	330	335	
55				
	Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly			
	340	345	350	
	Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Met			
	355	360	365	
	Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Ala Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys			
	370	375	380	

ES 2 664 328 T3

Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu
 385 390 395 400
 5

Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Val Lys Gln Asn Cys
 405 410 415

10 Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu
 420 425 430

15 Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 435 440 445

20 Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ala Lys Cys Cys Lys Leu
 450 455 460

25 Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val
 465 470 475 480
 25

Leu Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys
 485 490 495

30 Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe
 500 505 510

35 Ser Ala Leu Glu Leu Asp Glu Ala Tyr Val Pro Lys Ala Phe Asn Ala
 515 520 525

40 Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Met Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu
 530 535 540

45 Lys Gln Val Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys
 545 550 555 560
 45

Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Gly Val Met Asp Asn Phe Ala
 565 570 575

50 Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Ala Cys Phe
 580 585 590

55 Ala Glu Glu Gly Pro Lys Phe Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Ala
 595 600 605

ES 2 664 328 T3

<210> 7
 <211> 608
 <212> PRT
 <213> Mesocricetus auratus
 5
 <400> 7

Met	Lys	Trp	Val	Thr	Phe	Leu	Leu	Leu	Phe	Val	Ser	Asp	Ser	Ala
1					5					10				15

10

Phe	Ser	Arg	Gly	Leu	Phe	Arg	Arg	Asp	Ala	His	Lys	Ser	Glu	Ile	Ala
				20				25					30		

15

His	Arg	Phe	Lys	Asp	Leu	Gly	Glu	Gln	His	Phe	Lys	Gly	Leu	Val	Leu
				35			40				45				

20

Ile	Ala	Phe	Ser	Gln	Phe	Leu	Gln	Lys	Cys	Pro	Tyr	Glu	Glu	His	Val
				50			55			60					

25

Lys	Leu	Val	Asn	Glu	Val	Thr	Asp	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp
				65		70				75				80	

30

Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp
				85				90				95			

35

Lys	Leu	Cys	Ala	Ile	Pro	Thr	Leu	Arg	Asp	Ser	Tyr	Gly	Glu	Leu	Ala
				100			105				110				

40

Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Lys	Glu	Pro	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Lys
				115			120				125				

45

His	Lys	Asp	Asp	His	Pro	Asn	Leu	Pro	Pro	Phe	Val	Arg	Pro	Asp	Ala
				130		135				140					

50

Glu	Ala	Met	Cys	Thr	Ser	Phe	Gln	Glu	Asn	Ala	Val	Thr	Phe	Met	Gly
				145			150			155			160		

55

His	Tyr	Leu	His	Glu	Val	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro
				165			170				175				

Glu	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Lys	Tyr	Ser	Ala	Ile	Met	Thr	Glu	Cys
				180			185				190				

Cys	Gly	Glu	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	Cys	Ile	Thr	Pro	Lys	Leu	Asp	Ala
				195			200			205					

ES 2 664 328 T3

Leu Lys Glu Lys Ala Leu Ala Ser Ser Val Asn Gln Arg Leu Lys Cys
210 215 220

5

Ser Ser Leu Gln Arg Phe Gly Gln Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val
225 230 235 240

10

Ala Arg Met Ser Gln Lys Phe Pro Lys Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr
245 250 255

15

Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Leu Thr Glu Glu Cys Cys His Gly
260 265 270

20

Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met
275 280 285

25

Cys Glu Asn Gln Ala Ser Ile Ser Ser Lys Leu Gln Ala Cys Cys Asp
290 295 300

30

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

35

Asp Leu Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp
325 330 335

40

Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ala
355 360 365

45

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys
370 375 380

50

Cys Ala Glu Ala Asp Pro Ser Ala Cys Tyr Gly Lys Val Leu Asp Glu
385 390 395 400

55

Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Ala Asn Cys
405 410 415

Glu Leu Phe Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Leu Ile
420 425 430

ES 2 664 328 T3

Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 435 440 445

5

Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Val Leu
 450 455 460

10

Pro Glu Ala Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Ile Ser Ala Ile
 465 470 475 480

15

Leu Asn Arg Val Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Gln
 485 490 495

20

Val Thr Lys Cys Cys Thr Gly Ser Val Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe
 500 505 510

25

Ser Ala Leu Pro Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala
 515 520 525

30

Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Ser Leu Pro Glu Lys Glu
 530 535 540

35

Lys Gln Met Lys Lys Gln Ala Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys
 545 550 555 560

40

Pro Lys Ala Thr Gly Pro Gln Leu Arg Thr Val Leu Gly Glu Phe Thr
 565 570 575

45

Ala Phe Leu Asp Lys Cys Cys Lys Ala Glu Asp Lys Glu Ala Cys Phe
 580 585 590

50

Ser Glu Asp Gly Pro Lys Leu Val Ala Ser Ser Gln Ala Ala Leu Ala
 595 600 605

55

<210> 8
 <211> 608
 <212> PRT
 <213> Cavia porcellus

<400> 8

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Val
 1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala

ES 2 664 328 T3

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

ES 2 664 328 T3

Thr Ile Val Thr Ser Leu Thr Lys Val Thr Lys Glu Cys Cys His Gly
260 265 270

5

Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Gln Glu Leu Ala Lys Tyr Met
275 280 285

10

Cys Glu His Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Val
290 295 300

15

Lys Pro Thr Leu Gln Lys Ala His Cys Ile Leu Glu Ile Gln Arg Asp
305 310 315 320

20

Glu Leu Pro Thr Glu Leu Pro Asp Leu Ala Val Asp Phe Val Glu Asp
325 330 335

25

Lys Glu Val Cys Lys Asn Phe Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
340 345 350

30

Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Glu Tyr Ser Ile Gly
355 360 365

35

Met Leu Leu Arg Ile Ala Lys Gly Tyr Glu Ala Lys Leu Glu Lys Cys
370 375 380

40

Cys Ala Glu Ala Asp Pro His Ala Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu
385 390 395 400

45

Leu Gln Pro Leu Ile Asp Glu Pro Lys Lys Leu Val Gln Gln Asn Cys
405 410 415

50

Glu Leu Phe Asp Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Leu Ala
420 425 430

55

Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
435 440 445

Glu Tyr Ala Arg Lys Leu Gly Ser Val Gly Thr Lys Cys Cys Ser Leu
450 455 460

Pro Glu Thr Glu Arg Leu Ser Cys Thr Glu Asn Tyr Leu Ala Leu Ile
465 470 475 480

ES 2 664 328 T3

Leu Asn Arg Leu Cys Ile Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Arg
 485 490 495
 5

Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe
 500 505 510
 10

Ser Ala Leu His Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Pro Phe His Ala
 515 520 525

15 Asp Ser Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu
 530 535 540

20 Lys Gln Val Lys Lys Gln Met Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys
 545 550 555 560

25 Pro Lys Ala Ser Glu Glu Gln Met Lys Thr Val Met Gly Asp Phe Ala
 565 570 575

Ala Phe Leu Lys Lys Cys Cys Asp Ala Asp Asn Lys Glu Ala Cys Phe
 580 585 590

30 Thr Glu Asp Gly Pro Lys Leu Val Ala Lys Cys Gln Ala Thr Leu Ala
 595 600 605

35 <210> 9
 <211> 608
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

40 <400> 9

45 Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala
 1 5 10 15

50 His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu
 35 40 45

55 Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala
 50 55 60

Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp

ES 2 664 328 T3

	65	70	75	80
5	Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp 85 90 95			
10	Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala 100 105 110			
15	Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln 115 120 125			
20	His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala 130 135 140			
25	Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly 145 150 155 160			
30	His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro 165 170 175			
35	Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys 180 185 190			
40	Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly 195 200 205			
45	Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys 210 215 220			
50	Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val 225 230 235 240			
55	Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr 245 250 255			
60	Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly 260 265 270			
65	Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met 275 280 285			
70	Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp 290 295 300			

ES 2 664 328 T3

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

5

Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp
 325 330 335

10

Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
 340 345 350

15

Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser
 355 360 365

20

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys
 370 375 380

25

Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu
 385 390 395 400

30

Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
 405 410 415

35

Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu
 420 425 430

40

Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 435 440 445

45

Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu
 450 455 460

50

Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile
 465 470 475 480

55

Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His
 485 490 495

50

Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe
 500 505 510

55

Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala
 515 520 525

ES 2 664 328 T3

Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu
 530 535 540

5

Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys
 545 550 555 560

10

Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala
 565 570 575

15

Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe
 580 585 590

Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
 595 600 605

20

<210> 10
 <211> 608
 <212> PRT
 25 <213> Rattus norvegicus

<400> 10

30

Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Phe Ile Ser Gly Ser Ala
 1 5 10 15

35

Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala
 20 25 30

His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu
 35 40 45

40

Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Pro Tyr Glu Glu His Ile
 50 55 60

45

Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
 65 70 75 80

50

Glu Asn Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Ile His Thr Leu Phe Gly Asp
 85 90 95

55

Lys Leu Cys Ala Ile Pro Lys Leu Arg Asp Asn Tyr Gly Glu Leu Ala
 100 105 110

Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln

ES 2 664 328 T3

	115	120	125
5	His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Pro Phe Gln Arg Pro Glu Ala 130 135 140		
10	Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Gln Glu Asn Pro Thr Ser Phe Leu Gly 145 150 155 160		
15	His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro 165 170 175		
20	Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Lys Tyr Asn Glu Val Leu Thr Gln Cys 180 185 190		
25	Cys Thr Glu Ser Asp Lys Ala Ala Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Ala 195 200 205		
30	Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ala Ala Val Arg Gln Arg Met Lys Cys 210 215 220		
35	Ser Ser Met Gln Arg Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val 225 230 235 240		
40	Ala Arg Met Ser Gln Arg Phe Pro Asn Ala Glu Phe Ala Glu Ile Thr 245 250 255		
45	Lys Leu Ala Thr Asp Val Thr Lys Ile Asn Lys Glu Cys Cys His Gly 260 265 270		
50	Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met 275 280 285		
55	Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Ala Cys Cys Asp 290 295 300		
60	Lys Pro Val Leu Gln Lys Ser Gln Cys Leu Ala Glu Ile Glu His Asp 305 310 315 320		
65	Asn Ile Pro Ala Asp Leu Pro Ser Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp 325 330 335		
70	Lys Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly 340 345 350		

ES 2 664 328 T3

Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser
 355 360 365

5

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys
 370 375 380

10

Cys Ala Glu Gly Asp Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu
 385 390 395 400

15

Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
 405 410 415

20

Glu Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Val Leu
 420 425 430

25

Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 435 440 445

30

Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu
 450 455 460

35

Pro Glu Ala Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile
 465 470 475 480

40

Leu Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys
 485 490 495

45

Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe
 500 505 510

50

Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala
 515 520 525

55

Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Asp Lys Glu
 530 535 540

Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys
 545 550 555 560

55

Pro Lys Ala Thr Glu Asp Gln Leu Lys Thr Val Met Gly Asp Phe Ala
 565 570 575

ES 2 664 328 T3

Gln Phe Val Asp Lys Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Asn Cys Phe
 580 585 590

5 Ala Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Ala Arg Ser Lys Glu Ala Leu Ala
 595 600 605

10 <210> 11
 <211> 607
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

15 <400> 11

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Leu Phe Ser Ser Ala
 1 5 10 15

20 Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Asp Thr His Lys Ser Glu Ile Ala
 20 25 30

25 His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu His Phe Lys Gly Leu Val Leu
 35 40 45

30 Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Asp Glu His Val
 50 55 60

35 Lys Leu Val Asn Glu Leu Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp
 65 70 75 80

40 Glu Ser His Ala Gly Cys Glu Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
 85 90 95

45 Glu Leu Cys Lys Val Ala Ser Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Asp Met Ala
 100 105 110

50 Asp Cys Cys Glu Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Ser
 115 120 125

55 His Lys Asp Asp Ser Pro Asp Leu Pro Lys Leu Lys Pro Asp Pro Asn
 130 135 140

Thr Leu Cys Asp Glu Phe Lys Ala Asp Glu Lys Lys Phe Trp Gly Lys
 145 150 155 160

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu

ES 2 664 328 T3

	165	170	175
5	Leu Leu Tyr Tyr Ala Asn Lys Tyr Asn Gly Val Phe Gln Glu Cys Cys 180	185	190
10	Gln Ala Glu Asp Lys Gly Ala Cys Leu Leu Pro Lys Ile Glu Thr Met 195	200	205
15	Arg Glu Lys Val Leu Ala Ser Ser Ala Arg Gln Arg Leu Arg Cys Ala 210	215	220
20	Ser Ile Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Leu Lys Ala Trp Ser Val Ala 225	230	235
25	240	245	250
30	Arg Leu Ser Gln Lys Phe Pro Lys Ala Glu Phe Val Glu Val Thr Lys 255	260	265
35	Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly Asp 270	275	280
40	285	290	295
45	Asp Asn Gln Asp Thr Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Asp Lys 300	305	310
50	315	320	325
55	Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Lys Asp Ala 330	335	340
45	345	350	355
50	Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Glu Tyr Ala Val Ser Val 360	365	365
55	Leu Leu Arg Leu Ala Lys Glu Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Glu Cys Cys 370	375	380
	Ala Lys Asp Asp Pro His Ala Cys Tyr Ser Thr Val Phe Asp Lys Leu		

ES 2 664 328 T3

	385	390	395	400
5	Lys His Leu Val Asp Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Asp 405 410 415			
10	Gln Phe Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Leu Ile Val 420 425 430			
15	Arg Tyr Thr Arg Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu 435 440 445			
20	Val Ser Arg Ser Leu Gly Lys Val Gly Thr Arg Cys Cys Thr Lys Pro 450 455 460			
25	Glu Ser Glu Arg Met Pro Cys Thr Glu Asp Tyr Leu Ser Leu Ile Leu 465 470 475 480			
30	Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys Val 485 490 495			
35	Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser 500 505 510			
40	Ala Leu Thr Pro Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Ala Phe Asp Glu Lys 515 520 525			
45	Leu Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Asp Thr Glu Lys 530 535 540			
50	Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Leu Lys His Lys Pro 545 550 555 560			
55	Lys Ala Thr Glu Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Glu Asn Phe Val Ala 565 570 575			
60	Phe Val Asp Lys Cys Cys Ala Ala Asp Asp Lys Glu Ala Cys Phe Ala 580 585 590			
65	Val Glu Gly Pro Lys Leu Val Val Ser Thr Gln Thr Ala Leu Ala 595 600 605			
70	<210> 12 <211> 607 <212> PRT			

ES 2 664 328 T3

<213> Equus caballus

<400> 12

5 Met Lys Trp Val Thr Phe Val Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

10 Tyr Ser Arg Gly Val Leu Arg Arg Asp Thr His Lys Ser Glu Ile Ala
20 25 30

15 His Arg Phe Asn Asp Leu Gly Glu Lys His Phe Lys Gly Leu Val Leu
35 40 45

20 Val Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val
50 55 60

25 Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Lys Cys Ala Ala Asp
65 70 75 80

30 Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
85 90 95

35 Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Ala Thr Tyr Gly Glu Leu Ala
100 105 110

40 Asp Cys Cys Glu Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Thr
115 120 125

45 His Lys Asp Asp His Pro Asn Leu Pro Lys Leu Lys Pro Glu Pro Asp
130 135 140

50 Ala Gln Cys Ala Ala Phe Gln Glu Asp Pro Asp Lys Phe Leu Gly Lys
145 150 155 160

55 Tyr Leu Tyr Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Gly Pro Glu
165 170 175

Leu Leu Phe His Ala Glu Glu Tyr Lys Ala Asp Phe Thr Glu Cys Cys
180 185 190

Pro Ala Asp Asp Lys Leu Ala Cys Leu Ile Pro Lys Leu Asp Ala Leu
195 200 205

Lys Glu Arg Ile Leu Leu Ser Ser Ala Lys Glu Arg Leu Lys Cys Ser

ES 2 664 328 T3

	210	215	220	
5	Ser Phe Gln Asn Phe Gly Glu Arg Ala Val Lys Ala Trp Ser Val Ala			
	225	230	235	240
	Arg Leu Ser Gln Lys Phe Pro Lys Ala Asp Phe Ala Glu Val Ser Lys			
	245	250	255	
10	Ile Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly Asp			
	260	265	270	
15	Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys			
	275	280	285	
20	Glu His Gln Asp Ser Ile Ser Gly Lys Leu Lys Ala Cys Cys Asp Lys			
	290	295	300	
25	Pro Leu Leu Gln Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Lys Glu Asp Asp			
	305	310	315	320
	Leu Pro Ser Asp Leu Pro Ala Leu Ala Ala Asp Phe Ala Glu Asp Lys			
	325	330	335	
30	Glu Ile Cys Lys His Tyr Lys Asp Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr			
	340	345	350	
35	Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu			
	355	360	365	
40	Leu Leu Arg Ile Ala Lys Thr Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys			
	370	375	380	
45	Ala Glu Ala Asp Pro Pro Ala Cys Tyr Arg Thr Val Phe Asp Gln Phe			
	385	390	395	400
50	Thr Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Ser Leu Val Lys Lys Asn Cys Asp			
	405	410	415	
	Leu Phe Glu Glu Val Gly Glu Tyr Asp Phe Gln Asn Ala Leu Ile Val			
	420	425	430	
55	Arg Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu			

ES 2 664 328 T3

	435	440	445
5	Ile Gly Arg Thr Leu Gly Lys Val Gly Ser Arg Cys Cys Lys Leu Pro 450	455	460
10	Glu Ser Glu Arg Leu Pro Cys Ser Glu Asn His Leu Ala Leu Ala Leu 465	470	475
15	Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys Ile 485	490	495
20	Thr Lys Cys Cys Thr Asp Ser Leu Ala Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser 500	505	510
25	Ala Leu Glu Leu Asp Glu Gly Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu 515	520	525
30	Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Asp Glu Lys 530	535	540
35	Gln Ile Lys Lys Gln Ser Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro 545	550	555
40	Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Thr Val Leu Gly Asn Phe Ser Ala 565	570	575
45	Phe Val Ala Lys Cys Cys Gly Arg Glu Asp Lys Glu Ala Cys Phe Ala 580	585	590
50	Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val Ala Ser Ser Gln Leu Ala Leu Ala 595	600	605
55	<210> 13 <211> 607 <212> PRT <213> Equus asinus <400> 13 Met Lys Trp Val Thr Phe Val Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala 1	5	10
	Tyr Phe Arg Gly Val Leu Arg Arg Asp Thr His Lys Ser Glu Ile Ala 20	25	30

ES 2 664 328 T3

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

ES 2 664 328 T3

	260	265	270
5	Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Thr Lys Tyr Ile Cys 275 280 285		
10	Glu His Gln Asp Ser Ile Ser Gly Lys Leu Lys Ala Cys Cys Asp Lys 290 295 300		
15	Pro Leu Leu Gln Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Lys Glu Asp Asp 305 310 315 320		
20	Leu Pro Ser Asp Leu Pro Ala Leu Ala Ala Asp Phe Ala Glu Asp Lys 325 330 335		
25	Glu Ile Cys Lys His Tyr Lys Asp Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr 340 345 350		
30	Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu 355 360 365		
35	Leu Leu Arg Ile Ala Lys Thr Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys 370 375 380		
40	Ala Glu Ala Asp Pro Pro Ala Cys Tyr Ala Thr Val Phe Asp Gln Phe 385 390 395 400		
45	Thr Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Ser Leu Val Lys Lys Asn Cys Asp 405 410 415		
50	Leu Phe Glu Glu Val Gly Glu Tyr Asp Phe Gln Asn Ala Leu Ile Val 420 425 430		
55	Arg Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu 435 440 445		
60	Ile Gly Arg Thr Leu Gly Lys Val Gly Ser Arg Cys Cys Lys Leu Pro 450 455 460		
65	Glu Ser Glu Arg Leu Pro Cys Ser Glu Asn His Leu Ala Leu Ala Leu 465 470 475 480		
70	Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys Ile		

ES 2 664 328 T3

	485	490	495
5	Thr Lys Cys Cys Thr Asp Ser Leu Ala Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser 500	505	510
10	Ala Leu Glu Leu Asp Glu Gly Tyr Ile Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu 515	520	525
15	Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Asp Glu Lys 530	535	540
20	Gln Ile Lys Lys Gln Ser Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro 545	550	555
25	Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Thr Val Leu Gly Asn Phe Ser Ala 565	570	575
30	Phe Val Ala Lys Cys Cys Gly Ala Glu Asp Lys Glu Ala Cys Phe Ala 580	585	590
35	Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val Ala Ser Ser Gln Leu Ala Leu Ala 595	600	605
40	<210> 14 <211> 608 <212> PRT <213> Oryctolagus cuniculus <400> 14		
45	Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala 1	5	10
50	15		
55	Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala 20	25	30
60	His Arg Phe Asn Asp Val Gly Glu Glu His Phe Ile Gly Leu Val Leu 35	40	45
65	Ile Thr Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Pro Tyr Glu Glu His Ala 50	55	60
70	Lys Leu Val Lys Glu Val Thr Asp Leu Ala Lys Ala Cys Val Ala Asp 75	80	

ES 2 664 328 T3

	Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Asp Ile Phe Gly Asp			
	85	90	95	
5	Lys Ile Cys Ala Leu Pro Ser Leu Arg Asp Thr Tyr Gly Asp Val Ala			
	100	105	110	
10	Asp Cys Cys Glu Lys Lys Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu His			
	115	120	125	
15	His Lys Asp Asp Lys Pro Asp Leu Pro Pro Phe Ala Arg Pro Glu Ala			
	130	135	140	
20	Asp Val Leu Cys Lys Ala Phe His Asp Asp Glu Lys Ala Phe Phe Gly			
	145	150	155	160
25	His Tyr Leu Tyr Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro			
	165	170	175	
30	Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Gln Lys Tyr Lys Ala Ile Leu Thr Glu Cys			
	180	185	190	
35	Cys Glu Ala Ala Asp Lys Gly Ala Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Ala			
	195	200	205	
40	Leu Glu Gly Lys Ser Leu Ile Ser Ala Ala Gln Glu Arg Leu Arg Cys			
	210	215	220	
45	Ala Ser Ile Gln Lys Phe Gly Asp Arg Ala Tyr Lys Ala Trp Ala Leu			
	225	230	235	240
50	Val Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Asp Phe Thr Asp Ile Ser			
	245	250	255	
55	Lys Ile Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly			
	260	265	270	
60	Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Met			
	275	280	285	
65	Cys Glu His Gln Glu Thr Ile Ser Ser His Leu Lys Glu Cys Cys Asp			
	290	295	300	
70	Lys Pro Ile Leu Glu Lys Ala His Cys Ile Tyr Gly Leu His Asn Asp			

ES 2 664 328 T3

	305	310	315	320
5	Glu Thr Pro Ala Gly Leu Pro Ala Val Ala Glu Glu Phe Val Glu Asp 325		330	335
10	Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Glu Glu Ala Lys Asp Leu Phe Leu Gly 340	345		350
15	Lys Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val 355	360	365	
20	Leu Leu Leu Arg Leu Gly Lys Ala Tyr Glu Ala Thr Leu Lys Lys Cys 370	375	380	
25	Cys Ala Thr Asp Asp Pro His Ala Cys Tyr Ala Lys Val Leu Asp Glu 385	390	395	400
30	Phe Gln Pro Leu Val Asp Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Gln Asn Cys 405	410	415	
35	Glu Leu Tyr Glu Gln Leu Gly Asp Tyr Asn Phe Gln Asn Ala Leu Leu 420	425	430	
40	Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val 435	440	445	
45	Glu Ile Ser Arg Ser Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His 450	455	460	
50	Pro Glu Ala Glu Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val 465	470	475	480
55	Leu Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys 485	490	495	
	Val Thr Lys Cys Cys Ser Glu Ser Leu Val Asp Arg Arg Pro Cys Phe 500	505	510	
	Ser Ala Leu Gly Pro Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala 515	520	525	
	Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Thr Glu			

ES 2 664 328 T3

	530	535	540
5	Arg Lys Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys 545 550 555 560		
10	Pro His Ala Thr Asn Asp Gln Leu Lys Thr Val Val Gly Glu Phe Thr 565 570 575		
15	Ala Leu Leu Asp Lys Cys Cys Ser Ala Glu Asp Lys Glu Ala Cys Phe 580 585 590		
20	<210> 15 <211> 583 <212> PRT <213> Capra hircus		
25	<400> 15 Asp Thr His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Phe Asn Asp Leu Gly Glu 1 5 10 15		
30	Glu Asn Phe Gln Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln 20 25 30		
35	Gln Cys Pro Phe Asp Glu His Val Lys Leu Val Lys Glu Leu Thr Glu 35 40 45		
40	Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser His Ala Gly Cys Asp Lys 50 55 60		
45	Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Glu Leu Cys Lys Val Ala Thr Leu 65 70 75 80		
50	Arg Glu Thr Tyr Gly Asp Met Ala Asp Cys Cys Glu Lys Gln Glu Pro 85 90 95		
55	Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Lys His Lys Asp Asp Ser Pro Asp Leu 100 105 110		
	Pro Lys Leu Lys Pro Glu Pro Asp Thr Leu Cys Ala Glu Phe Lys Ala 115 120 125		

ES 2 664 328 T3

	Asp Glu Lys Lys Phe Trp Gly Lys Tyr Leu Tyr Glu Val Ala Arg Arg			
	130	135	140	
5	His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Asn Lys Tyr			
	145	150	155	160
10	Asn Gly Val Phe Gln Glu Cys Cys Gln Ala Glu Asp Lys Gly Ala Cys			
	165	170	175	
15	Leu Leu Pro Lys Ile Glu Thr Met Arg Glu Lys Val Leu Ala Ser Ser			
	180	185	190	
20	Ala Arg Gln Arg Leu Arg Cys Ala Ser Ile Gln Lys Phe Gly Glu Arg			
	195	200	205	
25	Ala Leu Lys Ala Trp Ser Val Ala Arg Leu Ser Gln Lys Phe Pro Lys			
	210	215	220	
30	Ala Asp Phe Thr Asp Val Thr Lys Ile Val Thr Asp Leu Thr Lys Val			
	225	230	235	240
35	His Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg			
	245	250	255	
40	Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Asp His Gln Asp Thr Leu Ser Ser			
	260	265	270	
45	Lys Leu Lys Glu Cys Cys Asp Lys Pro Val Leu Glu Lys Ser His Cys			
	275	280	285	
50	Ile Ala Glu Ile Asp Lys Asp Ala Val Pro Glu Asn Leu Pro Pro Leu			
	290	295	300	
55	Thr Ala Asp Phe Ala Glu Asp Lys Glu Val Cys Lys Asn Tyr Gln Glu			
	305	310	315	320
60	Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Ser Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg			
	325	330	335	
65	His Pro Glu Tyr Ala Val Ser Val Leu Leu Arg Leu Ala Lys Glu Tyr			
	340	345	350	
70	Glu Ala Thr Leu Glu Asp Cys Cys Ala Lys Glu Asp Pro His Ala Cys			

ES 2 664 328 T3

	355	360	365
5	Tyr Ala Thr Val Phe Asp Lys Leu Lys His Leu Val Asp Glu Pro Gln 370 375 380		
10	Asn Leu Ile Lys Lys Asn Cys Glu Leu Phe Glu Lys His Gly Glu Tyr 385 390 395 400		
15	Gly Phe Gln Asn Ala Leu Ile Val Arg Tyr Thr Arg Lys Ala Pro Gln 405 410 415		
20	Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ile Ser Arg Ser Leu Gly Lys Val 420 425 430		
25	Gly Thr Lys Cys Cys Ala Lys Pro Glu Ser Glu Arg Met Pro Cys Thr 435 440 445		
30	Glu Asp Tyr Leu Ser Leu Ile Leu Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu 450 455 460		
35	Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu 465 470 475 480		
40	Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Asp Leu Thr Leu Asp Glu Thr Tyr 485 490 495		
45	Val Pro Lys Pro Phe Asp Gly Glu Ser Phe Thr Phe His Ala Asp Ile 500 505 510		
50	Cys Thr Leu Pro Asp Thr Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu 515 520 525		
55	Val Glu Leu Leu Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Asp Glu Gln Leu Lys 530 535 540		
60	Thr Val Met Glu Asn Phe Val Ala Phe Val Asp Lys Cys Cys Ala Ala 545 550 555 560		
65	Asp Asp Lys Glu Gly Cys Phe Leu Leu Glu Gly Pro Lys Leu Val Ala 565 570 575		
70	Ser Thr Gln Ala Ala Leu Ala		

ES 2 664 328 T3

ES 2 664 328 T3

Gln Ala Glu Asp Lys Gly Ala Cys Leu Leu Pro Lys Ile Asp Ala Met
195 200 205

5 Arg Glu Lys Val Leu Ala Ser Ser Ala Arg Gln Arg Leu Arg Cys Ala
210 215 220

10 Ser Ile Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Leu Lys Ala Trp Ser Val Ala
225 230 235 240

15 Arg Leu Ser Gln Lys Phe Pro Lys Ala Asp Phe Thr Asp Val Thr Lys
245 250 255

20 Ile Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly Asp
260 265 270

25 Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
275 280 285

30 Asp His Gln Asp Ala Leu Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Asp Lys
290 295 300

35 Pro Val Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Asp Lys Asp Ala
305 310 315 320

40 Val Pro Glu Asn Leu Pro Pro Leu Thr Ala Asp Phe Ala Glu Asp Lys
325 330 335

45 Glu Val Cys Lys Asn Tyr Gln Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Ser
340 345 350

50 Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Glu Tyr Ala Val Ser Val
355 360 365

55 Leu Leu Arg Leu Ala Lys Glu Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Asp Cys Cys
370 375 380

Ala Lys Glu Asp Pro His Ala Cys Tyr Ala Thr Val Phe Asp Lys Leu
385 390 395 400

Lys His Leu Val Asp Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Lys Asn Cys Glu
405 410 415

ES 2 664 328 T3

Leu Phe Glu Lys His Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Leu Ile Val
 420 425 430

5 Arg Tyr Thr Arg Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu
 435 440 445

10 Ile Ser Arg Ser Leu Gly Lys Val Gly Thr Lys Cys Cys Ala Lys Pro
 450 455 460

15 Glu Ser Glu Arg Met Pro Cys Thr Glu Asp Tyr Leu Ser Leu Ile Leu
 465 470 475 480

20 Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys Val
 485 490 495

25 Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
 500 505 510

30 Asp Leu Thr Leu Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Pro Phe Asp Glu Lys
 515 520 525

35 Phe Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Asp Thr Glu Lys
 530 535 540

40 Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Leu Lys His Lys Pro
 545 550 555 560

45 Lys Ala Thr Asp Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Glu Asn Phe Val Ala
 565 570 575

50 Phe Val Asp Lys Cys Cys Ala Ala Asp Asp Lys Glu Gly Cys Phe Val
 580 585 590

55 Leu Glu Gly Pro Lys Leu Val Ala Ser Thr Gln Ala Ala Leu Ala
 595 600 605

<210> 17
 <211> 608
 50 <212> PRT
 <213> canis lupus familiaris

<400> 17

55 Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Phe Phe Leu Phe Ser Ser Ala
 1 5 10 15

ES 2 664 328 T3

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

ES 2 664 328 T3

Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Asp Phe Ala Glu Ile Ser
245 250 255

5 Lys Val Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly
260 265 270

10 Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Met
275 280 285

15 Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Thr Lys Leu Lys Glu Cys Cys Asp
290 295 300

20 Lys Pro Val Leu Glu Lys Ser Gln Cys Leu Ala Glu Val Glu Arg Asp
305 310 315 320

25 Glu Leu Pro Gly Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp
325 330 335

30 Lys Glu Val Cys Lys Asn Tyr Gln Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
340 345 350

35 Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Glu Tyr Ser Val Ser
355 360 365

40 Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Glu Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys
370 375 380

45 Cys Ala Thr Asp Asp Pro Pro Thr Cys Tyr Ala Lys Val Leu Asp Glu
385 390 395 400

50 Phe Lys Pro Leu Val Asp Glu Pro Gln Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
405 410 415

55 Glu Leu Phe Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Leu Leu
420 425 430

55 Glu Val Ser Arg Lys Leu Gly Lys Val Gly Thr Lys Cys Cys Lys Lys
450 455 460

ES 2 664 328 T3

Pro Glu Ser Glu Arg Met Ser Cys Ala Glu Asp Phe Leu Ser Val Val
 465 470 475 480

5 Leu Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Arg
 485 490 495

10 Val Thr Lys Cys Cys Ser Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe
 500 505 510

15 Ser Gly Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala
 515 520 525

20 Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Leu Cys Thr Leu Pro Glu Ala Glu
 530 535 540

25 Lys Gln Val Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Leu Lys His Lys
 545 550 555 560

30 Pro Lys Ala Thr Asp Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Gly Asp Phe Gly
 565 570 575

35 Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Ala Ala Glu Asn Lys Glu Gly Cys Phe
 580 585 590

40 Ser Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val Ala Ala Ala Gln Ala Ala Leu Val
 595 600 605

45 <210> 18
 <211> 615
 <212> PRT
 <213> Gallus gallus

50 Met Lys Trp Val Thr Leu Ile Ser Phe Ile Phe Leu Phe Ser Ser Ala
 1 5 10 15

55 Thr Ser Arg Asn Leu Gln Arg Phe Ala Arg Asp Ala Glu His Lys Ser
 20 25 30

60 Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Lys Glu Glu Thr Phe Lys Ala
 35 40 45

65 Val Ala Met Ile Thr Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Arg Cys Ser Tyr Glu
 50 55 60

ES 2 664 328 T3

Gly Leu Ser Lys Leu Val Lys Asp Val Val Asp Leu Ala Gln Lys Cys
 65 70 75 80

5 Val Ala Asn Glu Asp Ala Pro Glu Cys Ser Lys Pro Leu Pro Ser Ile
 85 90 95

10 Ile Leu Asp Glu Ile Cys Gln Val Glu Lys Leu Arg Asp Ser Tyr Gly
 100 105 110

15 Ala Met Ala Asp Cys Cys Ser Lys Ala Asp Pro Glu Arg Asn Glu Cys
 115 120 125

20 Phe Leu Ser Phe Lys Val Ser Gln Pro Asp Phe Val Gln Pro Tyr Gln
 130 135 140

25 Arg Pro Ala Ser Asp Val Ile Cys Gln Glu Tyr Gln Asp Asn Arg Val
 145 150 155 160

30 Ser Phe Leu Gly His Phe Ile Tyr Ser Val Ala Arg Arg His Pro Phe
 165 170 175

35 Leu Tyr Ala Pro Ala Ile Leu Ser Phe Ala Val Asp Phe Glu His Ala
 180 185 190

40 Leu Gln Ser Cys Cys Lys Glu Ser Asp Val Gly Ala Cys Leu Asp Thr
 195 200 205

45 Lys Glu Ile Val Met Arg Glu Lys Ala Lys Gly Val Ser Val Lys Gln
 210 215 220

50 Gln Tyr Phe Cys Gly Ile Leu Lys Gln Phe Gly Asp Arg Val Phe Gln
 225 230 235 240

55 Ala Arg Gln Leu Ile Tyr Leu Ser Gln Lys Tyr Pro Lys Ala Pro Phe
 245 250 255

Ser Glu Val Ser Lys Phe Val His Asp Ser Ile Gly Val His Lys Glu
 260 265 270

Cys Cys Glu Gly Asp Met Val Glu Cys Met Asp Asp Met Ala Arg Met
 275 280 285

ES 2 664 328 T3

	Met Ser Asn Leu Cys Ser Gln Gln Asp Val Phe Ser Gly Lys Ile Lys	
	290	295
5	Asp Cys Cys Glu Lys Pro Ile Val Glu Arg Ser Gln Cys Ile Met Glu	
	305	310
	Ala Glu Phe Asp Glu Lys Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Val Glu Lys	
10	325	330
	Tyr Ile Glu Asp Lys Glu Val Cys Lys Ser Phe Glu Ala Gly His Asp	
	340	345
15	Ala Phe Met Ala Glu Phe Val Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Glu	
	355	360
	Phe Ser Ile Gln Leu Ile Met Arg Ile Ala Lys Gly Tyr Glu Ser Leu	
20	370	375
	Leu Glu Lys Cys Cys Lys Thr Asp Asn Pro Ala Glu Cys Tyr Ala Asn	
25	385	390
	395	400
	Ala Gln Glu Gln Leu Asn Gln His Ile Lys Glu Thr Gln Asp Val Val	
30	405	410
	415	
	Lys Thr Asn Cys Asp Leu Leu His Asp His Gly Glu Ala Asp Phe Leu	
35	420	425
	430	
	Lys Ser Ile Leu Ile Arg Tyr Thr Lys Lys Met Pro Gln Val Pro Thr	
	435	440
40	445	
	Asp Leu Leu Leu Glu Thr Gly Lys Lys Met Thr Thr Ile Gly Thr Lys	
	450	455
	460	
45	Cys Cys Gln Leu Gly Glu Asp Arg Arg Met Ala Cys Ser Glu Gly Tyr	
	465	470
	475	480
	Leu Ser Ile Val Ile His Asp Thr Cys Arg Lys Gln Glu Thr Thr Pro	
50	485	490
	495	
	Ile Asn Asp Asn Val Ser Gln Cys Cys Ser Gln Leu Tyr Ala Asn Arg	
55	500	505
	510	

ES 2 664 328 T3

	Arg Pro Cys Phe Thr Ala Met Gly Val Asp Thr Lys Tyr Val Pro Pro			
	515	520	525	
5	Pro Phe Asn Pro Asp Met Phe Ser Phe Asp Glu Lys Leu Cys Ser Ala			
	530	535	540	
10	Pro Ala Glu Glu Arg Glu Val Gly Gln Met Lys Leu Leu Ile Asn Leu			
	545	550	555	560
15	Ile Lys Arg Lys Pro Gln Met Thr Glu Glu Gln Ile Lys Thr Ile Ala			
	565	570	575	
20	Asp Gly Phe Thr Ala Met Val Asp Lys Cys Cys Lys Gln Ser Asp Ile			
	580	585	590	
25	Asn Thr Cys Phe Gly Glu Glu Gly Ala Asn Leu Ile Val Gln Ser Arg			
	595	600	605	
30	Ala Thr Leu Gly Ile Gly Ala			
	610	615		
35	<210> 19			
	<211> 607			
	<212> PRT			
	<213> Sus scrofa			
40	<400> 19			
45	Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Asp Thr Tyr Lys Ser Glu Ile Ala			
	20	25	30	
50	His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Gln Tyr Phe Lys Gly Leu Val Leu			
	35	40	45	
55	Ile Ala Phe Ser Gln His Leu Gln Gln Cys Pro Tyr Glu Glu His Val			
	50	55	60	
60	Lys Leu Val Arg Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp			
	65	70	75	80
65	Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Ile His Thr Leu Phe Gly Asp			
	85	90	95	

ES 2 664 328 T3

Lys Leu Cys Ala Ile Pro Ser Leu Arg Glu His Tyr Gly Asp Leu Ala
 100 105 110

5 Asp Cys Cys Glu Lys Glu Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
 115 120 125

10 His Lys Asn Asp Asn Pro Asp Ile Pro Lys Leu Lys Pro Asp Pro Val
 130 135 140

15 Ala Leu Cys Ala Asp Phe Gln Glu Asp Glu Gln Lys Phe Trp Gly Lys
 145 150 155 160

20 Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu
 165 170 175

25 Leu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ile Tyr Lys Asp Val Phe Ser Glu Cys Cys
 180 185 190

30 Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Ile Glu His Leu
 195 200 205

35 Arg Glu Lys Val Leu Thr Ser Ala Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala
 210 215 220

40 Ser Ile Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ser Leu Ala
 225 230 235 240

45 Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Asp Phe Thr Glu Ile Ser Lys
 245 250 255

50 Ile Val Thr Asp Leu Ala Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly Asp
 260 265 270

55 Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
 275 280 285

60 Glu Asn Gln Asp Thr Ile Ser Thr Lys Leu Lys Glu Cys Cys Asp Lys
 290 295 300

65 Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Ala Lys Arg Asp Glu
 305 310 315 320

ES 2 664 328 T3

	Leu Pro Ala Asp Leu Asn Pro Leu Glu His Asp Phe Val Glu Asp Lys			
	325	330	335	
5	Glu Val Cys Lys Asn Tyr Lys Glu Ala Lys His Val Phe Leu Gly Thr			
	340	345	350	
10	Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu			
	355	360	365	
15	Leu Leu Arg Ile Ala Lys Ile Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Asp Cys Cys			
	370	375	380	
20	Ala Lys Glu Asp Pro Pro Ala Cys Tyr Ala Thr Val Phe Asp Lys Phe			
	385	390	395	400
25	Gln Pro Leu Val Asp Glu Pro Lys Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu			
	405	410	415	
30	Leu Phe Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Leu Ile Val			
	420	425	430	
35	Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu			
	435	440	445	
40	Val Ala Arg Lys Leu Gly Leu Val Gly Ser Arg Cys Cys Lys Arg Pro			
	450	455	460	
45	Glu Glu Glu Arg Leu Ser Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Leu Val Leu			
	465	470	475	480
50	Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys Val			
	485	490	495	
55	Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser			
	500	505	510	
55	Ala Leu Thr Pro Asp Glu Thr Tyr Lys Pro Lys Glu Phe Val Glu Gly			
	515	520	525	
55	Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Leu Cys Thr Leu Pro Glu Asp Glu Lys			
	530	535	540	

ES 2 664 328 T3

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Leu Lys His Lys Pro
545 550 555 560

5 His Ala Thr Glu Glu Gln Leu Arg Thr Val Leu Gly Asn Phe Ala Ala
565 570 575

10 Phe Val Gln Lys Cys Cys Ala Ala Pro Asp His Glu Ala Cys Phe Ala
580 585 590

Val Glu Gly Pro Lys Phe Val Ile Glu Ile Arg Gly Ile Leu Ala
595 600 605

15 <210> 20
<211> 584
<212> PRT
<213> secuencia artificial

20 <220>
<223> N terminal es residuos 1 a 572 de HSA. C terminal es residuos
573 a 584 de albúmina de macaco.

25 <400> 20

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

30 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

35 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

40 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

45 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

50 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

55 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

55 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

ES 2 664 328 T3

	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg			
	130	135	140	
5	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg			
	145	150	155	160
10	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala			
	165	170	175	
	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser			
15	180	185	190	
	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu			
	195	200	205	
20	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro			
	210	215	220	
25	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys			
	225	230	235	240
30	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp			
	245	250	255	
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser			
35	260	265	270	
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His			
	275	280	285	
40	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser			
	290	295	300	
45	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala			
	305	310	315	320
50	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg			
	325	330	335	
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr			
55	340	345	350	

ES 2 664 328 T3

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

5 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

10 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

15 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

25 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

30 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

35 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

40 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

45 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

50 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

55 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

60 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

65 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Phe Val
 565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Ala

ES 2 664 328 T3

580

5 <210> 21
<211> 584
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> N terminal es residuos 1 a 572 de HSA. C terminal es residuos 573 a 584 de albúmina de ratón.

15 <400> 21

15 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

20 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

25 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

30 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

35 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

40 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

45 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

50 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

55 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

55 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

55 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

ES 2 664 328 T3

	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser
180									185							190
5																
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu
195									200							205
10																
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro
210							215									
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys
15	225						230					235				240
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp
	245								250							255
20																
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser
									260		265					
25																
	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His
									275		280					285
30																
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser
									290		295					300
35	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala
									305		310					320
40																
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg
									325		330					335
45																
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr
									340		345					350
50																
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu
									355		360					365
55																
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro
									370		375					380
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu
									385		390					400

ES 2 664 328 T3

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

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

10 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

15 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

20 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

25 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

30 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

35 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

40 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

45 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Asn Leu Val
565 570 575

45 Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
580

50 <210> 22
<211> 584
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> N terminal es residuos 1 a 572 de HSA. C terminal es residuos 573 a 584 de albúmina de conejo.

ES 2 664 328 T3

<400> 22

	Asp	Ala	His	Lys	Ser	Glu	Val	Ala	His	Arg	Phe	Lys	Asp	Leu	Gly	Glu
1					5				10						15	

5

	Glu	Asn	Phe	Lys	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Ala	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Gln
					20				25					30		

10

	Gln	Cys	Pro	Phe	Glu	Asp	His	Val	Lys	Leu	Val	Asn	Glu	Val	Thr	Glu
						35			40					45		

15

	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys
						50			55				60			

20

	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu
						65			70			75		80		

25

	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro
						85				90				95		

30

	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu
						100			105					110		

35

	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His
							115			120			125			

40

	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg
							130		135				140			

45

	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg
							145		150			155		160		

50

	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala
							165			170			175			

55

	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser
							180			185			190			

60

	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu
							195			200			205			

65

	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro
							210			215			220			

ES 2 664 328 T3

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

5 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

10 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

15 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

20 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

25 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

30 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

35 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

40 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

45 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

50 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

55 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

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

65 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

ES 2 664 328 T3

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

5 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

10 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

15 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

20 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

25 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

30 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Glu Ser Ser Lys Ala Thr Leu Gly
580

35 <210> 23
<211> 584
<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> N-terminal es residuos 1 a 572 de HSA. C-terminal es residuos
573 a 583 de albúmina de oveja.

45 <400> 23

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

50 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

55 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

ES 2 664 328 T3

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

10 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

15 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

20 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

25 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

30 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

35 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

40 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

45 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

50 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

55 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

60 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

65 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

ES 2 664 328 T3

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

5 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

10 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

15 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

20 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

25 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

30 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

35 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

40 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

50 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

55 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

60 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

65 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

ES 2 664 328 T3

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

5 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

10 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

15 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

20 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
 565 570 575

25 Ala Ser Thr Gln Ala Ala Leu Ala
 580

30 <210> 24
 <211> 399
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Variante de albúmina artificial: dominio 1 de albúmina de suero
 humano y dominio 3 de albúmina de suero humano
 <400> 24

40 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

45 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

50 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

55 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

60 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

65 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

ES 2 664 328 T3

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110

5

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

10

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

15

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

20

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

25

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

30

Ser Ala Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu
 195 200 205

35

Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg
 210 215 220

40

Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val
 225 230 235 240

45

Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu
 245 250 255

50

Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn
 260 265 270

55

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

Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala
 290 295 300

Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr
 305 310 315 320

ES 2 664 328 T3

Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln
325 330 335

5 Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys
340 345 350

10 Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe
355 360 365

15 Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu
370 375 380

20 Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
385 390 395

25 <210> 25
<211> 403
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Variante de albúmina artificial: dominio 2 de albúmina de suero
humano y dominio 3 de albúmina de suero humano

35 <400> 25

Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu
35 1 5 10 15

40 Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp
20 25 30

45 Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu
35 40 45

50 Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys
50 55 60

55 His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys
55 85 90 95

ES 2 664 328 T3

Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu
100 105 110

5 Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val
115 120 125

10 Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe
130 135 140

15 Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser
145 150 155 160

20 Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu
165 170 175

25 Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe
180 185 190

30 Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln
195 200 205

35 Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala
210 215 220

40 Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr
225 230 235 240

45 Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser
260 265 270

50 Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser
275 280 285

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

Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe
305 310 315 320

Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu

ES 2 664 328 T3

325 330 335
5 Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys
 340 345 350

10 His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp
 355 360 365
15 Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr
 370 375 380
20 Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala
 385 390 395 400

25 <210> 26
<211> 410
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Variante de albúmina artificial: dos copias consecutives de
dominio 3 de albúmina de suero humano

35 <400> 26
Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu
1 5 10 15

40 Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr
 20 25 30

45 Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg
 35 40 45
Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys
50 50 55 60

50 Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu
65 70 75 80

55 Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys
 85 90 95

ES 2 664 328 T3

Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu
 100 105 110

5 Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr
 115 120 125

10 Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys
 130 135 140

15 Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr
 145 150 155 160

Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu
 165 170 175

20 Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly
 180 185 190

25 Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Val Glu Glu
 195 200 205

30 Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly
 210 215 220

35 Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val
 225 230 235 240

Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly
 245 250 255

40 Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro
 260 265 270

45 Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu
 275 280 285

50 His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu
 290 295 300

55 Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu
 305 310 315 320

Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala

ES 2 664 328 T3

	325	330	335
5	Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr 340	345	350
10	Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln 355	360	365
15	Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys 370	375	380
20	Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu 385	390	395
25	Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu 405	410	
30	<210> 27 <211> 205 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Variante de albúmina artificial: dominio 3 de albúmina de suero humano <400> 27		
35	Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu 1	5	10
40	Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr 20	25	30
45	Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg 35	40	45
50	Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys 50	55	60
55	Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu 65	70	75
60	Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys 85	90	95

ES 2 664 328 T3

Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu
100 105 110

5 Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr
115 120 125

10 Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys
130 135 140

15 Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr
145 150 155 160

Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu
165 170 175

20 Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly
180 185 190

25 Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
195 200 205

30 <210> 28
<211> 615
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Dominio III de HSA + Dominio III de HSA + Dominio III de HSA

<400> 28

40 Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu
1 5 10 15

45 Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr
20 25 30

Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg
35 40 45

50 Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys
50 55 60

55 Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu
65 70 75 80

ES 2 664 328 T3

	Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys			
	85	90	95	
5	Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu			
	100	105	110	
10	Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr			
	115	120	125	
15	Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys			
	130	135	140	
20	Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr			
	145	150	155	160
25	Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu			
	165	170	175	
30	Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly			
	180	185	190	
35	Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Val Glu Glu			
	195	200	205	
40	Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly			
	210	215	220	
45	Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val			
	225	230	235	240
50	Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly			
	245	250	255	
55	Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro			
	260	265	270	
60	Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu			
	275	280	285	
65	His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu			
	290	295	300	

ES 2 664 328 T3

Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu
 305 310 315 320

5 Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala
 325 330 335

10 Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr
 340 345 350

15 Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln
 355 360 365

20 Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys
 370 375 380

25 Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu
 385 390 395 400

30 Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn
 405 410 415

35 Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys
 420 425 430

40 Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val
 435 440 445

45 Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly
 450 455 460

50 Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu
 465 470 475 480

55 Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys
 485 490 495

Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val
 500 505 510

Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val
 515 520 525

Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys

ES 2 664 328 T3

	530	535	540
5	Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val		
	545	550	555
	560		
10	Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala		
	565	570	575
	580	585	590
15	Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp		
	595	600	605
20	Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu		
	610	615	
25	<210> 29		
	<211> 604		
	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> Dominio I de HSA + Dominio III de HSA + Dominio III de HSA		
	<400> 29		
35	Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu		
	1	5	10
	15		
40	Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln		
	20	25	30
	35	40	45
45	Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu		
	50	55	60
50	Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu		
	65	70	75
	80		
55	Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro		
	85	90	95

ES 2 664 328 T3

	Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu			
	100	105	110	
5	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His			
	115	120	125	
10	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg			
	130	135	140	
15	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg			
	145	150	155	160
20	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala			
	165	170	175	
25	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser			
	180	185	190	
30	Ser Ala Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu			
	195	200	205	
35	Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg			
	210	215	220	
40	Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val			
	225	230	235	240
45	Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu			
	245	250	255	
50	Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn			
	260	265	270	
55	Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr			
	275	280	285	
60	Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala			
	290	295	300	
65	Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr			
	305	310	315	320
70	Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln			

ES 2 664 328 T3

	325	330	335
5	Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys 340	345	350
10	Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe 355	360	365
15	Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu 370	375	380
20	Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Val 385	390	395
25	Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln 405	410	415
30	Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys 420	425	430
35	Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn 435	440	445
40	Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg 450	455	460
45	Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys 465	470	475
50	Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys 485	490	495
55	Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val 500	505	510
60	Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe 515	520	525
65	His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys 530	535	540
70	Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys 545	550	555
75			560

ES 2 664 328 T3

Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys
565 570 575

5

Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys
580 585 590

10

Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
595 600

15 <210> 30
<211> 290
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(290)
<223> Cadena pesada truncada del receptor Fc del tipo de clase I del
25 complejo mayor de histocompatibilidad (FCGRT)(juntas, SEQ ID No. 30 y
SEQ
ID No. 31 forman FcRN)

<400> 30

30 Met Gly Val Pro Arg Pro Gln Pro Trp Ala Leu Gly Leu Leu Phe
1 5 10 15

35 Leu Leu Pro Gly Ser Leu Gly Ala Glu Ser His Leu Ser Leu Leu Tyr
20 25 30

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

45 Val Ser Gly Trp Leu Gly Pro Gln Gln Tyr Leu Ser Tyr Asn Ser Leu
50 55 60

Arg Gly Glu Ala Glu Pro Cys Gly Ala Trp Val Trp Glu Asn Gln Val
65 70 75 80

50 Ser Trp Tyr Trp Glu Lys Glu Thr Thr Asp Leu Arg Ile Lys Glu Lys
85 90 95

55 Leu Phe Leu Glu Ala Phe Lys Ala Leu Gly Gly Lys Gly Pro Tyr Thr
100 105 110

ES 2 664 328 T3

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

5 Pro Thr Ala Lys Phe Ala Leu Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp
130 135 140

10 Leu Lys Gln Gly Thr Trp Gly Gly Asp Trp Pro Glu Ala Leu Ala Ile
145 150 155 160

15 Ser Gln Arg Trp Gln Gln Asp Lys Ala Ala Asn Lys Glu Leu Thr
165 170 175

20 Phe Leu Leu Phe Ser Cys Pro His Arg Leu Arg Glu His Leu Glu Arg
180 185 190

Gly Arg Gly Asn Leu Glu Trp Lys Glu Pro Pro Ser Met Arg Leu Lys
195 200 205

25 Ala Arg Pro Ser Ser Pro Gly Phe Ser Val Leu Thr Cys Ser Ala Phe
210 215 220

30 Ser Phe Tyr Pro Pro Glu Leu Gln Leu Arg Phe Leu Arg Asn Gly Leu
225 230 235 240

35 Ala Ala Gly Thr Gly Gln Gly Asp Phe Gly Pro Asn Ser Asp Gly Ser
245 250 255

40 Phe His Ala Ser Ser Leu Thr Val Lys Ser Gly Asp Glu His His
260 265 270

Tyr Cys Cys Ile Val Gln His Ala Gly Leu Ala Gln Pro Leu Arg Val
275 280 285

45 Glu Leu
290

50 <210> 31
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

55 <220>
<221> misc_feature

ES 2 664 328 T3

<222> (1)..(119)
<223> Beta-2-microglobulina (juntas, SEQ ID No. 30 y SEQ ID No. 31
forman FcRN)

5 <400> 31

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser
1 5 10 15

10

Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg
20 25 30

15

His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser
35 40 45

20

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu
50 55 60

25

Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp
65 70 75 80

30

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp
85 90 95

35

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile
100 105 110

40

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115

<210> 32

<211> 585

45

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HSA T83N, N111E

50

<400> 32

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

55

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

ES 2 664 328 T3

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

10 Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

15 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Glu Leu
 100 105 110

20 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

25 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

30 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

35 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

40 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

45 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

50 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

55 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

ES 2 664 328 T3

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

5 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

10 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

15 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

20 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

25 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

30 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

35 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

40 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

50 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

55 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

ES 2 664 328 T3

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

5 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

10 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

15 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

20 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575

25 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

30 <210> 33
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> HSA T83N, N111E, K573P
 <400> 33

40 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

45 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

50 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

55 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

60 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

65 Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

ES 2 664 328 T3

	Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Glu Leu			
	100	105	110	
5	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His			
	115	120	125	
10	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg			
	130	135	140	
15	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg			
	145	150	155	160
20	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala			
	165	170	175	
25	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser			
	180	185	190	
30	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu			
	195	200	205	
35	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro			
	210	215	220	
40	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys			
	225	230	235	240
45	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp			
	245	250	255	
50	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser			
	260	265	270	
55	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His			
	275	280	285	
60	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser			
	290	295	300	
65	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala			
	305	310	315	320

ES 2 664 328 T3

	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg			
	325	330	335	
5	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr			
	340	345	350	
10	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu			
	355	360	365	
15	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro			
	370	375	380	
20	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu			
	385	390	395	400
25	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro			
	405	410	415	
30	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys			
	420	425	430	
35	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys			
	435	440	445	
40	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His			
	450	455	460	
45	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser			
	465	470	475	480
50	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr			
	485	490	495	
55	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp			
	500	505	510	
60	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala			
	515	520	525	
65	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu			
	530	535	540	

ES 2 664 328 T3

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

5 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

10 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

15 <210> 34
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> HSA T83N, K573P

25 <400> 34

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

25

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

30 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

35 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

40 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

45 Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

50 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

55 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

55 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

ES 2 664 328 T3

	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg			
145	150	155	160	
5	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala			
	165	170	175	
10	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser			
	180	185	190	
	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu			
15	195	200	205	
	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro			
	210	215	220	
20	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys			
	225	230	235	240
25	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp			
	245	250	255	
30	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser			
	260	265	270	
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His			
35	275	280	285	
	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser			
	290	295	300	
40	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala			
	305	310	315	320
45	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg			
	325	330	335	
50	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr			
	340	345	350	
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu			
55	355	360	365	

ES 2 664 328 T3

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

5 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

10 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

20 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

25 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

30 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

35 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

40 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

45 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

50 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
 565 570 575

55 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

ES 2 664 328 T3

<210> 35
 <211> 585
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> HSA T83K

 10 <400> 35

 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

 15 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

 20 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

 25 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

 30 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

 35 Arg Glu Lys Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

 40 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110

 45 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

 50 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

 55 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

 55 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

ES 2 664 328 T3

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

5

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

10

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

15

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

20

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

25

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

30

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

35

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

40

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

45

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

50

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

55

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

ES 2 664 328 T3

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

5 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

10 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

15 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

20 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

25 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

30 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

35 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

40 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575

45 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

50 <210> 36
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> HSA E82A

<400> 36

56 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

ES 2 664 328 T3

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

5

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

10

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

15

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

20

Arg Ala Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

25

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110

30

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

35

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

40

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

45

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

50

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

55

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

ES 2 664 328 T3

	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
	245	250
5	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
	260	265
10	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
	275	280
	285	
15	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
	290	295
	300	
20	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310
	315	320
25	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg	
	325	330
	335	
30	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
	340	345
	350	
35	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
	355	360
	365	
40	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375
	380	
45	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390
	395	400
50	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
	405	410
	415	
55	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
	420	425
	430	
55	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
	435	440
	445	
55	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450	455
	460	

ES 2 664 328 T3

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

5 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

10 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
10 500 505 510

15 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
15 515 520 525

20 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
20 530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
25 545 550 555 560

25 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
25 565 570 575

30 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
30 580 585

35 <210> 37
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> HSA L112F

<400> 37

45 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
45 1 5 10 15

50 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
50 20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
55 35 40 45

55 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
55 60

ES 2 664 328 T3

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

5

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

10

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Phe
 100 105 110

15

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

20

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

25

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

30

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

35

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

40

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

45

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

50

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

55

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

ES 2 664 328 T3

	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser
	290					295								300		
5																
	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala
	305					310					315					320
10																
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg
									325		330					335
15																
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr
									340		345					350
20																
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu
							355		360							365
25																
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu
	385					390					395					400
30																
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro
									405		410					415
35																
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys
									420		425					430
40																
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys
								435		440						445
45																
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His
									450		455					460
50																
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser
	465								470		475					480
55																
	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp
									500		505					510

ES 2 664 328 T3

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

5 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

10 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

15 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

20 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

25 <210> 38
<211> 585
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> HSA T83K, K573P

35 <400> 38

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

40 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

45 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

50 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

55 Arg Glu Lys Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

ES 2 664 328 T3

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

5

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

10

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

15

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

20

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

25

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

30

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

35

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

40

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

45

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

50

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

55

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

ES 2 664 328 T3

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

5 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

10 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

15 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

20 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

30 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

35 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

40 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

45 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

50 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

55 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

60 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

65 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

ES 2 664 328 T3

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
 565 570 575

5 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

10 <210> 39
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> HSA E82A, K573P

<400> 39

20 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

25 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

30 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

35 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

40 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

45 Arg Ala Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

50 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110

55 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

60 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

65 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

ES 2 664 328 T3

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175
 5

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190
 10

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205
 15

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240
 20

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255
 25

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285
 30

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300
 35

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320
 40

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335
 45

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365
 50

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380
 55

ES 2 664 328 T3

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

5 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

15 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

20 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

25 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

30 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

35 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

40 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

45 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
 565 570 575

50 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

55 <210> 40
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 664 328 T3

<220>
<223> HSA L112F, K573P

5 <400> 40

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

10 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

15 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

20 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

25 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

30 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

35 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Phe
100 105 110

40 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

45 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

50 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

55 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

60 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

65 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

ES 2 664 328 T3

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

5 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

10 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

15 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

20 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

25 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

30 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

35 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

40 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

45 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

50 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

55 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

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

ES 2 664 328 T3

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

5 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

10 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

15 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

20 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

25 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

30 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

35 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

40 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

45 <210> 41
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> HSA E82D

55 <400> 41

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

ES 2 664 328 T3

ES 2 664 328 T3

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

5

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

10

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

15

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

20

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

25

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

30

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

35

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

40

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

45

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

50

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

55

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

ES 2 664 328 T3

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

5 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

10 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

15 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

20 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

25 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

30 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

35 <210> 42
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> HSA P110G

45 <400> 42

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

45 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

50 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

55 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

ES 2 664 328 T3

	65	70	75	80
5	Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro 85 90 95			
10	Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Gly Asn Leu 100 105 110			
15	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His 115 120 125			
20	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg 130 135 140			
25	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg 145 150 155 160			
30	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala 165 170 175			
35	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser 180 185 190			
40	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu 195 200 205			
45	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro 210 215 220			
50	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys 225 230 235 240			
55	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp 245 250 255			
60	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser 260 265 270			
65	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His 275 280 285			
70	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser 290 295 300			

ES 2 664 328 T3

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

5

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

10

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

15

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

20

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

25

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

30

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

35

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

40

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

45

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

50

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

55

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

ES 2 664 328 T3

5 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

10 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

15 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575

20 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

25 <210> 43
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> HSA E82D, K573P
 <400> 43

35 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

40 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 35 20 25 30

45 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

50 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

55 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

60 Arg Asp Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

65 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110

ES 2 664 328 T3

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

5 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

10 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

15 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

20 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

25 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

30 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

35 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

40 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

45 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

50 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

55 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

ES 2 664 328 T3

ES 2 664 328 T3

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

5 <210> 44
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> HSA P110G, K573P

15 <400> 44

20 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

25 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

30 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

35 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

40 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

45 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

50 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Gly Asn Leu
 100 105 110

55 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

60 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

65 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

70 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

ES 2 664 328 T3

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190
 5

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205
 10

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

15 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

20 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270
 25

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

30 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

35 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

40 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

45 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

50 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

55 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

ES 2 664 328 T3

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

5

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

10

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

15

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

20

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

25

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

30

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

35

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

40

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

45

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

50

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 45
<211> 585
<212> PRT
55 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 664 328 T3

<223> HSA E505Q

<400> 45

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

ES 2 664 328 T3

	210	215	220	
5	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys 225 230 235 240			
10	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp 245 250 255			
15	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser 260 265 270			
20	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His 275 280 285			
25	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser 290 295 300			
30	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala 305 310 315 320			
35	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg 325 330 335			
40	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr 340 345 350			
45	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu 355 360 365			
50	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro 370 375 380			
55	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu 385 390 395 400			
60	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro 405 410 415			
65	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys 420 425 430			
70	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys 435 440 445			

ES 2 664 328 T3

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

5

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

10

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

15

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Gln Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

20

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

25

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

30

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

35

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

40

<210> 46
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45

<220>
<223> HSA N111D

<400> 46

50

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

55

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

ES 2 664 328 T3

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

5 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

10 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

15 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

20 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asp Leu
 100 105 110

25 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

30 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

35 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

40 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

45 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

50 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

55 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

60 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

65 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

70 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

ES 2 664 328 T3

ES 2 664 328 T3

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

5

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

10

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

15

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

20

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

25

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

30

<210> 47
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> HSA T527M

40

<400> 47

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

45

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

50

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

55

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

ES 2 664 328 T3

	Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro			
	85	90	95	
5	Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu			
	100	105	110	
10	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His			
	115	120	125	
15	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg			
	130	135	140	
20	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg			
	145	150	155	160
25	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala			
	165	170	175	
30	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser			
	180	185	190	
35	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu			
	195	200	205	
40	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro			
	210	215	220	
45	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys			
	225	230	235	240
50	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp			
	245	250	255	
55	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser			
	260	265	270	
60	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His			
	275	280	285	
65	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser			
	290	295	300	

ES 2 664 328 T3

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

5 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

10 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

15 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

20 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

25 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

30 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

40 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

45 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

50 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

55 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Met Ala
 515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

ES 2 664 328 T3

	530	535	540	
	Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys			
5	545	550	555	560
	Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val			
	565	570	575	
10	Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu			
	580	585		
	<210> 48			
15	<211> 585			
	<212> PRT			
	<213> Secuencia artificial			
	<220>			
20	<223> HSA N111G			
	<400> 48			
	Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu			
25	1	5	10	15
	Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln			
	20	25	30	
30	Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu			
	35	40	45	
35	Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys			
	50	55	60	
40	Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu			
	65	70	75	80
45	Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro			
	85	90	95	
50	Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Gly Leu			
	100	105	110	
55	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His			
	115	120	125	
	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg			

ES 2 664 328 T3

	130	135	140	
5	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg 145 150 155 160			
	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala 165 170 175			
10	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser 180 185 190			
15	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu 195 200 205			
20	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro 210 215 220			
25	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys 225 230 235 240			
	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp 245 250 255			
30	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser 260 265 270			
35	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His 275 280 285			
40	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser 290 295 300			
45	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala 305 310 315 320			
50	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg 325 330 335			
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr 340 345 350			
55	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu			

ES 2 664 328 T3

ES 2 664 328 T3

	580	585
5	<210> 49	
	<211> 585	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> HSA N111H	
	<400> 49	
15	Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu 1 5 10 15	
20	Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln 20 25 30	
25	Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu 35 40 45	
30	Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys 50 55 60	
35	Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu 65 70 75 80	
40	Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro 85 90 95	
45	Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro His Leu 100 105 110	
50	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His 115 120 125	
55	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg 130 135 140 145 150 155 160	
60	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg 165 170 175	

ES 2 664 328 T3

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

5 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

10 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

15 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

20 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

25 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

30 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

35 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

40 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

45 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

50 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

55 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

ES 2 664 328 T3

	405	410	415
5	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys 420	425	430
10	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys 435	440	445
15	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His 450	455	460
20	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser 465	470	475
25	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr 485	490	495
30	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp 500	505	510
35	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala 515	520	525
40	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu 530	535	540
45	Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys 545	550	555
50	Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val 565	570	575
55	<210> 50 <211> 585 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> HSA H512E <400> 50		

ES 2 664 328 T3

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

ES 2 664 328 T3

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

5 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

10 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

15 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

20 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

25 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

30 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

35 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

40 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

45 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

50 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

55 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

65 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

70 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

ES 2 664 328 T3

	450	455	460
5	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser 465 470 475 480		
	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr 485 490 495		
10	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Glu 500 505 510		
	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala 515 520 525		
20	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu 530 535 540		
25	Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys 545 550 555 560		
	Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val 565 570 575		
35	Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu 580 585		
	<210> 51		
	<211> 585		
40	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> HSA K524A		
45	<400> 51		
	Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu 1 5 10 15		
50	Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln 20 25 30		
55	Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu 35 40 45		

ES 2 664 328 T3

	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys
5							50		55			60				
	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu
	65					70				75			80			
10																
	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro
							85			90			95			
15																
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu
							100			105			110			
20																
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His
							115			120			125			
25																
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg
							130		135			140				
30																
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg
							145		150			155			160	
35																
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala
							165			170			175			
40																
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser
							180			185			190			
45																
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu
							195		200			205				
50																
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro
							210		215			220				
55																
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys
							225		230			235			240	
60																
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp
							245			250			255			
65																
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser
							260			265			270			

ES 2 664 328 T3

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

5 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

10 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

15 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

20 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

25 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

30 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

35 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

40 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

50 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

55 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

60 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

65 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

ES 2 664 328 T3

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

5 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Ala Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

10 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

15 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

20 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575

25 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

30 <210> 52
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> HSA T527A

40 <400> 52

35 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

45 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

50 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

55 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

ES 2 664 328 T3

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110

5

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

10

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

15

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

20

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

25

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

30

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

35

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

40

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

45

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

50

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

55

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

ES 2 664 328 T3

	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg			
	325	330	335	
5	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr			
	340	345	350	
10	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu			
	355	360	365	
15	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro			
	370	375	380	
20	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu			
	385	390	395	400
25	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro			
	405	410	415	
30	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys			
	420	425	430	
35	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys			
	435	440	445	
40	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His			
	450	455	460	
45	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser			
	465	470	475	480
50	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr			
	485	490	495	
55	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp			
	500	505	510	
60	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Ala Ala			
	515	520	525	
65	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu			
	530	535	540	

ES 2 664 328 T3

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

5 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

10 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

15 <210> 53
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> HSA E531H

25 <400> 53

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

25 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

30 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

35 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

40 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

45 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

50 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

55 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

55 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

ES 2 664 328 T3

	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg			
145	150	155	160	
5	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala			
	165	170	175	
10	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser			
	180	185	190	
	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu			
15	195	200	205	
	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro			
	210	215	220	
20	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys			
	225	230	235	240
25	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp			
	245	250	255	
30	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser			
	260	265	270	
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His			
35	275	280	285	
	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser			
	290	295	300	
40	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala			
	305	310	315	320
45	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg			
	325	330	335	
50	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr			
	340	345	350	
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu			
55	355	360	365	

ES 2 664 328 T3

	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro
	370				375					380						
5	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu
	385				390					395						400
10	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro
										405		410				415
15	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys
										420		425				430
20	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys
									435		440					445
25	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His
									450		455					460
30	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser
									465		470					480
35	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr
									485		490					495
40	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp
									500		505					510
45	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala
									515		520					525
50	Leu	Val	His	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu
									530		535					540
55	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	Lys	Cys	Cys	Lys
									545		550					560
55	Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	Lys	Lys	Leu	Val
									565		570					575
55	Ala	Ala	Ser	Gln	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu							
									580		585					

ES 2 664 328 T3

<210> 54
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> HSA N111K

<400> 54
10 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

15 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

20 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

25 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

30 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

35 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

40 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Lys Leu
100 105 110

45 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

50 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140
45
55 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

50 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

55 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

ES 2 664 328 T3

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

5 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

10 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

15 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

20 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

25 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

30 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

35 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

40 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

45 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

50 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

55 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

60 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

65 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

ES 2 664 328 T3

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

5 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

10 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

15 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

20 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

25 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

30 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

35 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

40 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

45 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575

50 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

55 <210> 55
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> HSA E425K

65 <400> 55

70 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

ES 2 664 328 T3

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

5

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

10

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

15

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

20

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

25

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110

30

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

35

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

40

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

45

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

50

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

55

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

ES 2 664 328 T3

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

5 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

10 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

15 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

20 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

25 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

30 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

35 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

40 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

45 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

50 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Lys Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
 420 425 430

55 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

ES 2 664 328 T3

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

5 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

10 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

15 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

20 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

25 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575

30 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

35 <210> 56
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> HSA K534V

45 <400> 56

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

50 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

55 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

ES 2 664 328 T3

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

5

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

10

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110

15

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

20

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

25

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

30

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

35

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

40

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

45

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

50

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

55

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

ES 2 664 328 T3

	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser			
	290	295	300	
5	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala			
	305	310	315	320
10	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg			
	325	330	335	
15	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr			
	340	345	350	
20	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu			
	355	360	365	
25	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro			
	370	375	380	
30	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu			
	385	390	395	400
35	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro			
	405	410	415	
40	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys			
	420	425	430	
45	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys			
	435	440	445	
50	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His			
	450	455	460	
55	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser			
	465	470	475	480
	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr			
	485	490	495	
55	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp			
	500	505	510	

ES 2 664 328 T3

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

5 Leu Val Glu Leu Val Val His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

10 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

15 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575

20 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

<210> 57
 <211> 585
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> HSA H510D

30 <400> 57

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

35 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

40 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

45 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

50 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

55 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110

ES 2 664 328 T3

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

5

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

10

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

15

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

20

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

25

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

30

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

35

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

40

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

45

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

50

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

55

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

ES 2 664 328 T3

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

5 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

10 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

15 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

20 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

30 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

35 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

40 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

45 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

50 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe Asp Ala Asp
 500 505 510

55 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

60 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

65 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

ES 2 664 328 T3

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575

5 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

10 <210> 58
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> HSA A569S

20 <400> 58

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 20 5 10 15

25 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

30 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

35 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

40 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

45 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

50 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110

55 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

60 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

65 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

ES 2 664 328 T3

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

5 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

10 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

15 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

20 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

25 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

30 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

35 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

40 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

45 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

50 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

55 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

ES 2 664 328 T3

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

5 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

15 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

20 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

25 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

30 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

35 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

40 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

45 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ser Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575

50 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

55 <210> 59
 <211> 585
 <212> PRT

ES 2 664 328 T3

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> HSA D108A
 5
 <400> 59

Asp	Ala	His	Lys	Ser	Glu	Val	Ala	His	Arg	Phe	Lys	Asp	Leu	Gly	Glu
1				5				10						15	

10
 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

Gln	Cys	Pro	Phe	Glu	Asp	His	Val	Lys	Leu	Val	Asn	Glu	Val	Thr	Glu
35					40						45				

15
 20 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu
65				70					75				80		

25
 30 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Ala	Asn	Pro	Asn	Leu
100						105				110					

35
 40 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg
130					135					140					

45
 50 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala
165						170						175			

55
 60 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu
195					200						205				

ES 2 664 328 T3

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

5

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

10

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

15

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

20

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

25

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

30

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

35

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

40

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

45

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

50

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

55

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

ES 2 664 328 T3

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

5 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

10 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

15 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

20 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

25 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

30 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

35 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

40 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

45 <210> 60
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> HSA N111D, K573P

55 <400> 60

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

ES 2 664 328 T3

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

ES 2 664 328 T3

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270
 5

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285
 10

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300
 15

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320
 20

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335
 25

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350
 30

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365
 35

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380
 40

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400
 45

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415
 50

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
 420 425 430
 55

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445
 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460
 60

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

ES 2 664 328 T3

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495
 5

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510
 10

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

15 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

20 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

25 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
 565 570 575

30 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

35 <210> 61
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> HSA N111G, K573P
 45 <400> 61

40 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

45 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

50 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

55 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

ES 2 664 328 T3

	65	70	75	80
5	Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro 85 90 95			
10	Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Gly Leu 100 105 110			
15	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His 115 120 125			
20	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg 130 135 140			
25	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg 145 150 155 160			
30	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala 165 170 175			
35	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser 180 185 190			
40	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu 195 200 205			
45	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro 210 215 220			
50	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys 225 230 235 240			
55	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp 245 250 255			
60	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser 260 265 270			
65	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His 275 280 285			
70	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser 290 295 300			

ES 2 664 328 T3

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320
 5

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

10 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

15 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

20 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

25 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

30 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

40 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

45 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

50 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

55 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

ES 2 664 328 T3

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

5

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

10

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
 565 570 575

15

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

20

<210> 62
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> HSA N111H, K573P

30

<400> 62

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

35

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

40

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

50

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

55

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro His Leu
 100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

ES 2 664 328 T3

	115	120	125
5	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg 130 135 140		
10	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg 145 150 155 160		
15	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala 165 170 175		
20	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser 180 185 190		
25	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu 195 200 205		
30	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro 210 215 220		
35	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys 225 230 235 240		
40	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp 245 250 255		
45	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser 260 265 270		
50	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His 275 280 285		
55	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser 290 295 300		
60	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala 305 310 315 320		
65	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg 325 330 335		
70	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr 340 345 350		

ES 2 664 328 T3

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

5

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

10

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

15

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

20

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

25

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

30

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

35

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

40

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

45

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

50

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

55

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

ES 2 664 328 T3

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585
 5

<210> 63
 <211> 585
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> HSA E425A

15 <400> 63

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

20 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

25 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

30 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

35 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

40 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

45 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110

50 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

55 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

ES 2 664 328 T3

165 170 175

5 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

10 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

15 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

20 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 240

25 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

30 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

35 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

40 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

45 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 320

50 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

55 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

60 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

65 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

ES 2 664 328 T3

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

5 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

10 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Ala Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
 10 420 425 430

15 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 15 435 440 445

20 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 20 450 455 460

25 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 25 465 470 475 480

30 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 30 485 490 495

35 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 35 500 505 510

40 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 40 515 520 525

45 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 45 530 535 540

50 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 50 545 550 555 560

55 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 55 565 570 575

50 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 50 580 585

55 <210> 64
 55 <211> 585
 55 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

ES 2 664 328 T3

<220>
 <223> HSA E425A, K573P
 <400> 64
 5 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15
 10 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30
 15 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45
 20 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60
 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80
 25 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95
 30 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110
 35 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125
 40 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140
 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160
 45 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175
 50 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190
 55 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

ES 2 664 328 T3

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

5 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

10 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

15 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

20 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

25 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

30 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

35 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

40 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

45 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

50 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

55 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

60 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

65 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Ala Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

ES 2 664 328 T3

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

5 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

10 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

15 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

20 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

25 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

30 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

35 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

40 <210> 65
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> HSA E505Q, K573P

<400> 65

50 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

55 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

ES 2 664 328 T3

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

5 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

10 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

15 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

20 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110

25 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

30 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

35 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

40 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

45 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

50 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

55 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

ES 2 664 328 T3

ES 2 664 328 T3

	485	490	495
5	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Gln Thr Phe Thr Phe His Ala Asp 500	505	510
10	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala 515 520 525		
15	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu 530 535 540		
20	Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys 545 550 555 560		
25	Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val 565 570 575		
30	Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu 580 585		
35	<210> 66 <211> 585 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> HSA T527M, K573P <400> 66		
40	Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu 1 5 10 15		
45	Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln 20 25 30		
50	Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu 35 40 45		
55	Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys 50 55 60		
65	Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu 70 75 80		

ES 2 664 328 T3

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

5 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110

10 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

15 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

20 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

25 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

30 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

35 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

40 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

45 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

50 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

55 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

60 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

65 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

70 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

ES 2 664 328 T3

ES 2 664 328 T3

	530	535	540
5	Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys 545 550 555 560		
10	Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val 565 570 575		
15	Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu 580 585		
20	<210> 67 <211> 585 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> HSA N111E		
25	<400> 67		
30	Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu 1 5 10 15		
35	Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln 20 25 30		
40	Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu 35 40 45		
45	Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys 50 55 60		
50	Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu 65 70 75 80		
55	Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro 85 90 95		
60	Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Glu Leu 100 105 110		
65	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His 115 120 125		

ES 2 664 328 T3

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

5 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

10 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

15 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

20 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

25 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

30 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

35 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

40 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

45 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

50 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

55 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu

ES 2 664 328 T3

ES 2 664 328 T3

	580	585	
5	<210> 68 <211> 585 <212> PRT <213> Secuencia artificial		
10	<220> <223> HSA N111E, K573P		
	<400> 68		
15	Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu 1 5 10 15		
20	Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln 20 25 30		
25	Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu 35 40 45		
30	Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys 50 55 60		
35	Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu 65 70 75 80		
40	Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro 85 90 95		
45	Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Glu Leu 100 105 110		
50	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His 115 120 125		
55	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg 130 135 140		
60	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg 145 150 155 160		
65	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala 165 170 175		

ES 2 664 328 T3

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

5 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

10 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

15 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

20 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

25 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

30 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

35 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

40 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

45 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

50 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

55 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

ES 2 664 328 T3

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

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

10 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

15 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

20 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

25 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

30 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

35 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

40 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

45 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

50 <210> 69
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> HSA N109K

<400> 69

ES 2 664 328 T3

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

ES 2 664 328 T3

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

5 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

10 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

15 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

20 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

25 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

30 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

35 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

40 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

45 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

50 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

55 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

65 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

ES 2 664 328 T3

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

5 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

10 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

15 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

20 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

25 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

30 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

35 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

40 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

45 <210> 70
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> HSA N108E

55 <400> 70

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

55 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

ES 2 664 328 T3

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

ES 2 664 328 T3

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

5 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

10 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

15 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

20 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

25 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

30 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

35 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

40 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

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

50 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

55 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

60 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

65 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

ES 2 664 328 T3

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

5 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

10 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

15 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

20 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575

25 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

30 <210> 71
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> HSA T83N
 <400> 71

40 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

45 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

50 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

55 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

60 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

65 Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

ES 2 664 328 T3

	Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu			
	100	105	110	
5	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His			
	115	120	125	
10	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg			
	130	135	140	
15	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg			
	145	150	155	160
20	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala			
	165	170	175	
25	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser			
	180	185	190	
30	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu			
	195	200	205	
35	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro			
	210	215	220	
40	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys			
	225	230	235	240
45	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp			
	245	250	255	
50	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser			
	260	265	270	
55	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His			
	275	280	285	
60	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser			
	290	295	300	
65	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala			
	305	310	315	320

ES 2 664 328 T3

	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg			
	325	330	335	
5	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr			
	340	345	350	
10	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu			
	355	360	365	
15	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro			
	370	375	380	
20	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu			
	385	390	395	400
25	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro			
	405	410	415	
30	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys			
	420	425	430	
35	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys			
	435	440	445	
40	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His			
	450	455	460	
45	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser			
	465	470	475	480
50	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr			
	485	490	495	
55	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp			
	500	505	510	
60	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala			
	515	520	525	
65	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu			
	530	535	540	

ES 2 664 328 T3

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

5 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

10 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

15 <210> 72
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> HSA L575F

25 <400> 72

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

30 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

35 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

40 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

45 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

50 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

55 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

55 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

ES 2 664 328 T3

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

5 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

10 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
15 195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

20 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

25 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

30 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
35 275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

40 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

45 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

50 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Asp Pro His Glu
55 355 360 365

ES 2 664 328 T3

	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro			
	370	375	380	
5	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu			
	385	390	395	400
10	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro			
	405	410	415	
15	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys			
	420	425	430	
20	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys			
	435	440	445	
25	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His			
	450	455	460	
30	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser			
	465	470	475	480
35	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr			
	485	490	495	
40	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp			
	500	505	510	
45	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala			
	515	520	525	
50	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu			
	530	535	540	
55	Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys			
	545	550	555	560
55	Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Phe Val			
	565	570	575	
	Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu			
	580	585		

ES 2 664 328 T3

<210> 73
<211> 585
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> HSA K534V, K573P

<400> 73
10 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

15 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

20 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

25 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

30 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

35 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

40 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

45 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

50 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140
45
55 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

50 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

55 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

ES 2 664 328 T3

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

5 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

10 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

15 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255

20 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270

25 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285

30 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300

35 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320

40 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

45 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350

50 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

55 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380

50 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

55 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415

ES 2 664 328 T3

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

5 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445

10 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

15 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

20 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

25 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

30 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

35 Leu Val Glu Leu Val Val His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

40 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
 565 570 575

45 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

50 <210> 74
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> HSA N111Q, K573P

<400> 74

56 Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

ES 2 664 328 T3

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

5

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

10

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

15

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80

20

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

25

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Gln Leu
 100 105 110

30

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125

35

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140

40

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160

45

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190

50

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205

55

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240

ES 2 664 328 T3

	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp			
	245	250	255	
5	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser			
	260	265	270	
10	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His			
	275	280	285	
15	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser			
	290	295	300	
20	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala			
	305	310	315	320
25	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg			
	325	330	335	
30	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr			
	340	345	350	
35	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu			
	355	360	365	
40	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro			
	370	375	380	
45	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu			
	385	390	395	400
50	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro			
	405	410	415	
55	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys			
	420	425	430	
60	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys			
	435	440	445	
65	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His			
	450	455	460	

ES 2 664 328 T3

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

5 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

10 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

15 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

20 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

25 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

30 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

30 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

REIVINDICACIONES

1. Polipéptido que es una variante de albúmina, fragmento de la misma o polipéptido de fusión que comprende dicha albúmina variante o un fragmento de la misma, polipéptido que:

5 tiene al menos el 80 % de identidad con la longitud total de la SEQ ID Nº: 2, y comprende sustituciones en las posiciones correspondientes a las posiciones 83, 111 y 573 de la SEQ ID Nº: 2, y
10 tiene una afinidad de enlace más fuerte al FcRn y/o una vida media del plasma más larga en comparación con la afinidad de enlace al FcRn o la vida media del plasma de una albúmina progenitora que comprende la misma secuencia que el polipéptido con la excepción de que esta no comprende las sustituciones en las posiciones correspondientes a las posiciones 83, 111 y 573 de la SEQ ID Nº: 2.

15 2. Polipéptido según la reivindicación 1 que comprende sustituciones en las posiciones correspondientes a las posiciones (a) 83, 111, 112 y 573; o (b) 82, 83, 111, 112 y 573 de la SEQ ID Nº: 2.

15 3. Polipéptido según la reivindicación 1 o 2 donde la sustitución en la posición correspondiente a la posición 83 es una sustitución a N, K o S.

20 4. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde la sustitución en la posición correspondiente a la posición 111 es una sustitución a D, G, H, R, Q o E.

25 5. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde la sustitución en la posición correspondiente a la posición 573 es una sustitución a P, Y, W, H, F, T, I o V.

25 6. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la identidad de secuencia del polipéptido con la longitud total de la SEQ ID Nº: 2 es mayor del 90 %.

30 7. Polipéptido de fusión que comprende un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un polipéptido pareja de fusión seleccionado a partir de una fracción terapéutica, profiláctica, diagnóstica, de formación de imágenes u otra fracción beneficiosa.

35 8. Método para la preparación de un polipéptido, donde el método comprende:

35 (a) proporcionar un ácido nucleico que codifica una albúmina progenitora que tiene al menos el 80 % de identidad de secuencia con la longitud total de la SEQ ID Nº: 2; y
(b) modificar la secuencia de ácido nucleico de la etapa (a) para codificar un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

40 9. Método según la reivindicación 8 que comprende además introducir la secuencia modificada de la etapa (b) en una célula huésped adecuada.

40 10. Método según la reivindicación 9 que comprende además cultivar células en un medio de cultivo adecuado bajo una condición que conduce a la expresión del polipéptido.

45 11. Método según la reivindicación 10 que comprende además recuperar el polipéptido del medio de cultivo.

45 12. Conjugado que comprende un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y una pareja de conjugación.

50 13. Conjugado según la reivindicación 12 donde la pareja de conjugación es una fracción terapéutica, profiláctica, diagnóstica, de formación de imágenes u otra fracción beneficiosa.

55 14. Asociado que comprende un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y una fracción terapéutica, profiláctica, diagnóstica, de formación de imágenes u otra fracción beneficiosa.

55 15. Nanopartícula o micropartícula que comprende un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, un conjugado según la reivindicación 12 o 13 o un asociado según la reivindicación 14.

60 16. Composición que comprende un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, un conjugado según la reivindicación 12 o 13, un asociado según la reivindicación 14 o una nanopartícula o micropartícula según la reivindicación 15, donde la afinidad de enlace del polipéptido, polipéptido de fusión, conjugado, asociado o nanopartícula o micropartícula al FcRn es más fuerte que la afinidad de enlace de una composición que comprende la albúmina progenitora correspondiente al FcRn, donde la albúmina progenitora comprende la misma secuencia que el polipéptido con la excepción de que esta no comprende las sustituciones en las posiciones correspondientes a las posiciones 83, 111 y 573 de la SEQ ID Nº: 2.

17. Composición según la reivindicación 16 donde la afinidad de enlace del polipéptido, polipéptido de fusión, conjugado, asociado o nanopartícula o micropartícula al FcRn es más fuerte que la afinidad de enlace de la HSA (SEQ ID N°: 2) al FcRn.
- 5 18. Composición según la reivindicación 16 o 17, donde el coeficiente de enlace de la variante al polipéptido, polipéptido de fusión, conjugado, asociado o nanopartícula o micropartícula al FcRn es inferior a 0,9X KD de la HSA (SEQ ID N°: 2) al FcRn.
- 10 19. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, que comprende un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, un conjugado según la reivindicación 12 o 13, un asociado según la reivindicación 14 o una nanopartícula o micropartícula según la reivindicación 15, que comprende además un compuesto que incluye un dominio de enlace a anticuerpo (ABD) y una fracción terapéutica, profiláctica, diagnóstica, de formación de imágenes u otra fracción beneficiosa.
- 15 20. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 21. Uso de un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, un conjugado según la reivindicación 12 o 13, un asociado según la reivindicación 14 o una nanopartícula o micropartícula según la reivindicación 15 o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20 *in vitro* para alterar la afinidad de enlace al FcRn o la vida media de una fracción terapéutica, profiláctica, diagnóstica, de formación de imágenes u otra fracción beneficiosa.
- 25 22. Método para alterar la afinidad de enlace al FcRn o la vida media de una molécula *in vitro* que comprende:
- 30 (a) donde la molécula sea un polipéptido, fusionar o conjugar la molécula a un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o a un conjugado según la reivindicación 12 o 13; asociar la molécula a un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o a un conjugado según la reivindicación 12 o 13; incorporar la molécula en un asociado según la reivindicación 14, en una nanopartícula o micropartícula según la reivindicación 15 o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20;
- 35 (b) donde la molécula no sea un polipéptido, conjugar la molécula a un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o a un conjugado según la reivindicación 12 o 13; asociar la molécula a un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o a un conjugado según la reivindicación 12 o 13; incorporar la molécula en un asociado según 14, en una nanopartícula o micropartícula según 15 o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20.
- 40 23. Método según la reivindicación 22 donde la molécula es una fracción terapéutica, profiláctica, diagnóstica, de formación de imágenes u otra fracción beneficiosa.
- 45 24. Ácido nucleico que codifica el polipéptido o polipéptido de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 50 25. Vector que comprende un ácido nucleico según la reivindicación 24.
- 55 26. Célula huésped que comprende un ácido nucleico según la reivindicación 24 o un vector según la reivindicación 25
- 55 27. Célula huésped según la reivindicación 26 donde la célula huésped es una eucariota.
- 55 28. Polipéptido, polipéptido de fusión, conjugado, composición, asociado, nanopartícula o micropartícula o polinucleótido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 12 a 20 para usar en la profilaxis, el tratamiento o el diagnóstico.

Figura 1

Hu_1_2_3	1	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEHVKLNEVTEFAKTCVADESAE
Hu_1_3	1	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEHVKLNEVTEFAKTCVADESAE
Hu_2_3	1	-----
Mac_mul	1	DTHKSEVAHRFKDLGEEHFKGLVLIAFSQYLQQCPFEEHVKLNEVTEFAKTCVADESAE
Rata	1	EAHKSEVAHRFKDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCFYEEHAKLVCEVTDFAKTCVADENAE
Ratón	1	EAHKSEVAHRFKDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVCEVTDFAKTCVADESAA
Hu_1_2_3	61	NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLRPEV
Hu_1_3	61	NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLRPEV
Hu_2_3	1	-----
Mac_mul	61	NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPPLRPEV
Rata	61	NCDKSHTLFGDKLCAIPKLRDNYGEIADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPPFQRPEA
Ratón	61	NCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRNEYGEIADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEA
Hu_1_2_3	121	DVMCTAFHDNEETFLKKYLYETARRHPFYAPELLFFAKRYKAATFECQAAADKAACLLP
Hu_1_3	121	DVMCTAFHDNEETFLKKYLYETARRHPFYAPELLFFAKRYKAATFECQAAADKAACLLP
Hu_2_3	1	-----
Mac_mul	121	DVMCTAFHDNEATFLKKYLYEVARRHPFYAPELLFFAARYKAFAECCQAAADKAACLLP
Rata	121	EAMCTSFKENPTTSFLGHYLHEVARRHPFYAPELLYYAEKYNEVITOCCTESDKAACLTP
Ratón	121	EAMCTSFKENPTTMGHLHEVARRHPFYAPELLYYAEQYNEILTOCCAEDKESCLTP
Hu_1_2_3	181	KLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKGERAFKAWAVARLSQRFPKAFAEVSKLVTDLTK
Hu_1_3	181	KLDELRDEGKASSA-----
Hu_2_3	1	--DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKGERAFKAWAVARLSQRFPKAFAEVSKLVTDLTK
Mac_mul	181	KLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKGERAFKAWAVARLSQRFPKAFAEVSKLVTDLTK
Rata	181	KLDALKVKEKALVAAVRQRMKCSSMORFGERAFKAWAVARMSQRFPNAEFAEITKLATDLTK
Ratón	181	KLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMOKGERAFKAWAVARLSQTFPNAEFAEITKLATDLTK
Hu_1_2_3	241	VHTECCHGDLLECADDRAIDLAKYICENQDSISSKLKECCPKPLLEKSHCTAEVENDEMPA
Hu_1_3	195	-----
Hu_2_3	59	VHTECCHGDLLECADDRAIDLAKYICENQDSISSKLKECCPKPLLEKSHCTAEVENDEMPA
Mac_mul	241	VHTECCHGDLLECADDRAIDLAKYMCENQDSISSKLKECCDKPLLEKSHCLAEVENDEMPA
Rata	241	INKECCHGDLLECADDRAIDLAKYMCENQATISSKIQACCDCPVLOKSOCLAEEHDNIPA
Ratón	241	VNKECCHGDLLECADDRAIDLAKYMCENQATISSKIQCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPA
Hu_1_2_3	301	DLP SLAADFVESKDVKNYAEAKDVFGLMFLYEYARRHPDYSVLLLRLAKTYETTLEKC
Hu_1_3	195	-----
Hu_2_3	119	DLP SLAADFVESKDVKNYAEAKDVFGLMFLYEYARRHPDYSVLLLRLAKTYETTLEKC
Mac_mul	301	DLP SLAADFVESKDVKNYAEAKDVFGLMFLYEYARRHPDYSVLLLRLAKAYEATLEKC
Rata	301	DLP SLAADFVEDKEVCKNYAEAKDVFGLTFLYEYSRRHPDYSVLLLRLAKKYEATLEKC
Ratón	301	DLP SLAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFGLTFLYEYSRRHPDYSVLLLRLAKKYEATLEKC
Hu_1_2_3	361	CAAADPHECYAKVDEFKPLVEEPQNLIKQNCFLFEQLGEYKFQNALLVRYTCKVPQVST
Hu_1_3	195	-----VEEPQNLIKQNCFLFEQLGEYKFQNALLVRYTCKVPQVST
Hu_2_3	179	CAAADPHECYAKVDEFKPLVEEPQNLIKQNCFLFEQLGEYKFQNALLVRYTCKVPQVST
Mac_mul	361	CAAADPHECYAKVDEFQPLVEEPQNLIKQNCFLFEQLGEYKFQNALLVRYTCKVPQVST
Rata	361	CAEGDPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCELYEKLGEYGFQNAELVRYTOKAPQVST
Ratón	361	CAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCELYEKLGEYGFQNAELVRYTOKAPQVST

Figura 1 (continuación)

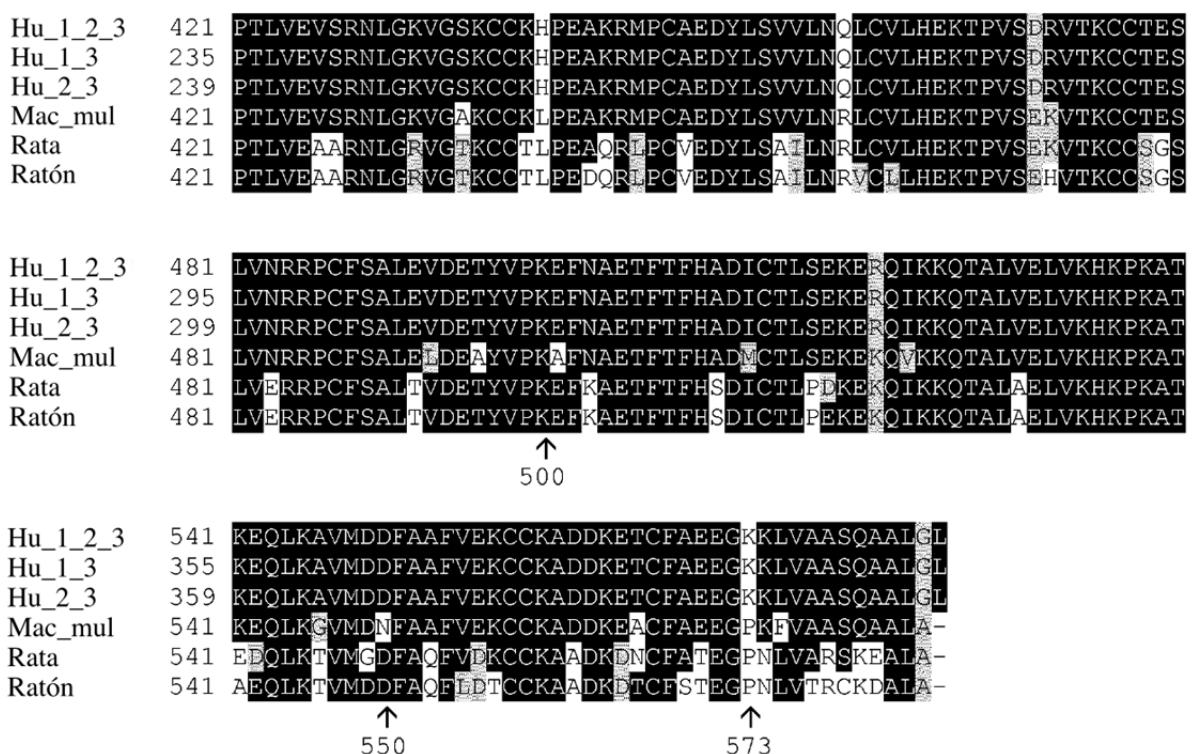


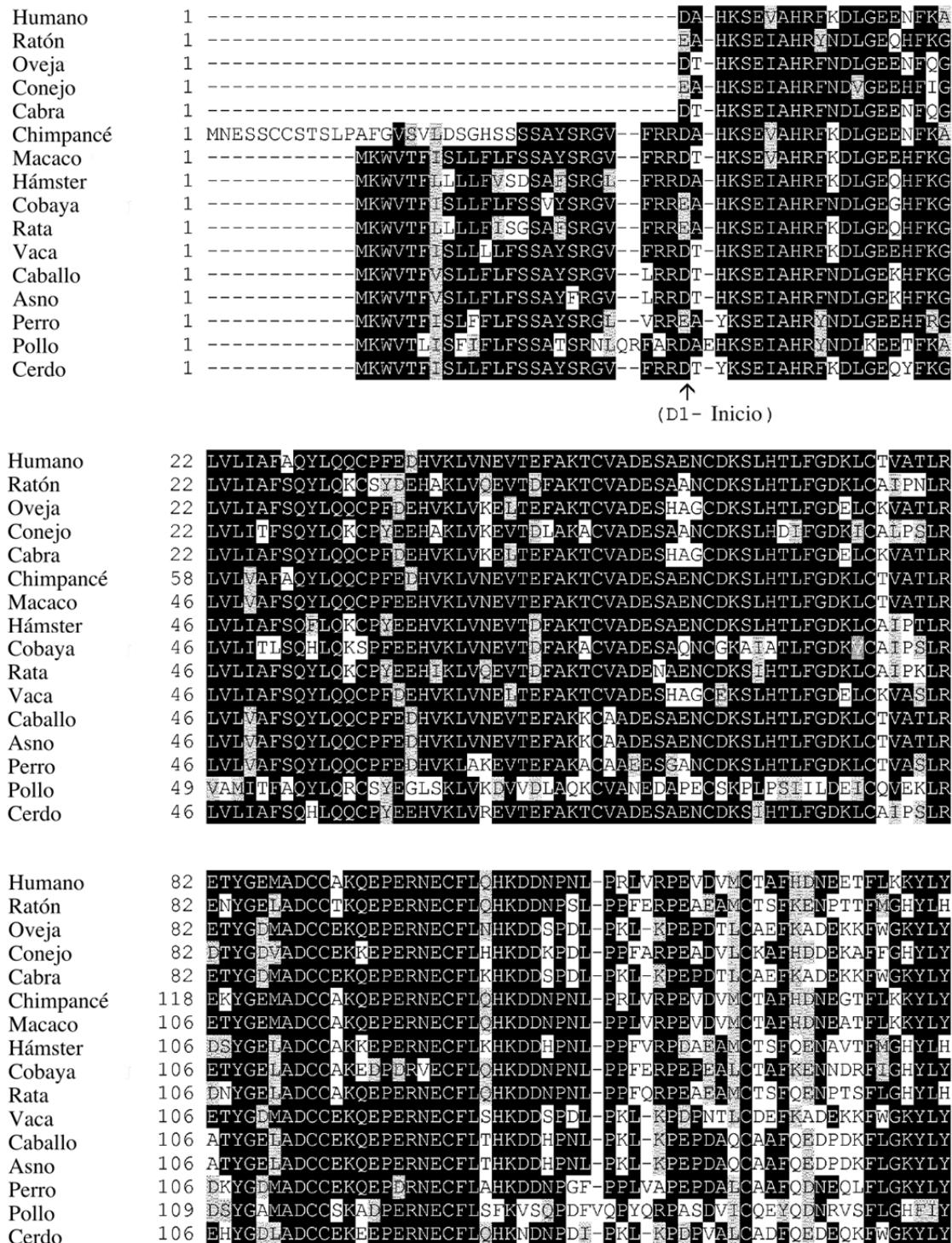
Figura 2

Figura 2 (continuación)

Figura 2 (continuación)

Humano	321	EAKDVFLGMFLYELYARRHPDYSV V LLLRLAKTYETTLEKCAAADPHECYAKVFDEFKPL
Ratón	321	EAKDVFLGTFLYELYSRRHPDYSV S LLRLAKKYEATLEKCCAEEANPPACYGT V LAEFQPL
Oveja	320	EAKDVFLGSFLYELYSRRHPEYAVSV L LLRLAKEYEATLEDC C AKEDPHACYATVFDKLKHL
Conejo	321	EAKD I FLGKFLYELYSRRHPDYSV V LLRLAKTYETTLEKCAAADPHECYAKV V DEFQPL
Cabra	320	EAKDVFLGSFLYELYSRRHPEYAVSV L LLRLAKEYEATLEDC C AKEDPHACYATVFDKLKHL
Chimpancé	357	EAKDVFLGMFLYELYARRHPDYSV V LLRLAKTYETTLEKCAAADPHECYAKVFDEFKPL
Macaco	345	EAKDVFLGMFLYELYARRHPDYSV S LLRLAKKYEATLEKCCAEEADPSACY G V D EFQPL
Hámster	345	EAKDVFLGTFLYELYARRHPDYSV S LLRLAKKYEATLEKCCAEEADPSACY G V D EFQPL
Cobaya	345	EAKDVFLGTFLYELYSRRHPEY S IGMLR I AKGYEA K LEKCCAEEADPHACYAKV F DELQPL
Rata	345	EAKDVFLGTFLYELYSRRHPEYAVSV L LLRLAKEYEATLE E CCAKDDPHACY S T V FDKLKHL
Vaca	344	EAKDAFLGSFLYELYSRRHPEYAVSV L LLRLAKEYEATLE E CCAKDDPHACY S T V FDKLKHL
Caballo	344	EAKDVFLGTFLYELYSRRHPDYSV S LLRLAKTYEATLEKCCAEEADPPACYRTVFDQFTPL
Asno	344	EAKDVFLGTFLYELYSRRHPDYSV S LLRLAKTYEATLEKCCAEEADPPACYATVFDQFTPL
Perro	345	EAKDVFLGTFLYELYARRHPEY S VL I MLR I AKGYE S LL E CKCTDNPAECYANAQEQLNOH
Pollo	349	A G HDAFMAEFV V YEYSRRHPEF S OLIMR I AKGYE S LL E CKCTDNPAECYANAQEQLNOH
Cerdo	344	EAKHVFLGTFLYELYSRRHPDYSV S LLRLAKTYEATLEDC C AKEDPPACYATVFDKFQPL
Humano	381	VEEPQNLI K QNC E FEOLGEYK F Q N ALLVRY T KK V PQV S PTL V E V SRNLGKVGS K CC H
Ratón	381	VEEPKNLV K TNC D L MEKLGEYGFQ N A T VRY T OKAPQV S PTL V E A ARNLG V G T KC C TL
Oveja	380	VDEPQNLI K QNC E FEKHGEYGFQ N ALLVRY T KK V PQV S PTL V E I SRSLGKVGT K CC A K
Conejo	381	VDEPKNLV K QNC E FEKHGEYGFQ N ALLVRY T KK V PQV S PTL V E I SRSLGKVGS K CC H
Cabra	380	VDEPQNLI K QNC E FEKHGEYGFQ N ALLVRY T KK V PQV S PTL V E I SRSLGKVGT K CC A K
Chimpancé	417	VEEPQNLI K QNC E FEOLGEYK F Q N ALLVRY T KK V PQV S PTL V E V SRNLGKVGS K CC H
Macaco	405	VEEPQNLV K QNC E FEOLGEYK F Q N ALLVRY T KK V PQV S PTL V E V SRNLGKVGA K CC K L
Hámster	405	VEEPKNLV K V A NCE L FEKLGEYGFQ N ALLVRY T OKAPQV S PTL V E A ARNLGKVGS K CC V L
Cobaya	405	VEEPKPKL V Q N CE L FEKLGEYGFQ N ALLVRY T OKAPQV S PTL V E Y ARKLG S V G T K CC S L
Rata	405	VEEPKNLV K TNC E LYEKLGEYGFQ N ALLVRY T OKAPQV S PTL V E A ARNLGRV G T K CC T L
Vaca	404	VEEPQNLI K Q N CD F EKLGEYGFQ N ALLVRY T KK V PQV S PTL V E V SRSLGKVGT R C C TK
Caballo	404	VEEPKSLV K KN C DFEKLGEYGFQ N ALLVRY T KK V PQV S PTL V E I GR T LGKVGS R CC K L
Asno	404	VEEPKSLV K KN C DFE V GEYDFQ N ALLVRY T KK V PQV S PTL V E I GR T LGKVGS R CC K L
Perro	405	VEEPQNLV K TNC E FEKLGEYGFQ N ALLVRY T KK V PQV S PTL V E V SRKLGKVGT K CC K K
Pollo	409	KE T QD V V K TNC E LLHDHG A DFLKSILTRY T KKMPQ V PT L LETG K MTT I GT K CC Q L
Cerdo	404	VEEPKNL I Q N CE L FEKLGEYGFQ N ALLVRY T KK V PQV S PTL V E V ARKLG L V G S R CC K R
↑ ↑		
(D3 - Inicio) (D2 - Fin)		
Humano	441	PEAKR M PCAEDYLS V LNQ L C V L H E K TP V S D RT V K C CT E SV N RR P C F S A LE V DE T Y V PK
Ratón	441	PEDQRLPCVEDYLS A ILN N R C L H E K T TP V S E H V T K C C S GL V ERR P C F S A LT V DE T Y V PK
Oveja	440	PESER M PCTEDYLS L I LNRL C VL H E K TP V SE K V T K C CT E SV N RR P C F S D LT I DE T Y V PK
Conejo	441	PEAER L PCVEDYLS V LNRL C VL H E K TP V SE K V T K C CT E SV N RR P C F S A LE V DE T Y V PK
Cabra	440	PESER M PCTEDYLS L I LNRL C VL H E K TP V SE K V T K C CT E SV N RR P C F S D LT I DE T Y V PK
Chimpancé	477	PEAKR M PCAEDYLS V LNQ L C V L H E K TP V S D RT V K C CT E SV N RR P C F S A LE V DE T Y V PK
Macaco	465	PEAKR M PCAEDYLS V LNRL C VL H E K TP V SE K V T K C CT E SV N RR P C F S A LE V DE A Y V PK
Hámster	465	PEAQRLPCVEDYLS A ILN N R C L H E K T TP V SE Q V T K C CT G S V V ERR P C F S A LP V DE T Y V PK
Cobaya	465	PETER L SOTENYLALILNRLC L H E K T TP V SE R V T K C CT E SV N RR P C F S A LT H V D ET T Y V PK
Rata	465	PEAQRLPCVEDYLS A ILNRLC V L H E K TP V SE K V T K C CT G S V V ERR P C F S A LT T V D ET T Y V PK
Vaca	464	PESER M PCTEDYLS L I LNRLC V L H E K TP V SE K V T K C CT E SV N RR P C F S A LT P DE T Y V PK
Caballo	464	PESER L PCSENHLALALNRLC V L H E K TP V SE K V T K C CT D SLAERR P C F S A LE I D E G V Y I PK
Asno	464	PESER L PCSENHLALALNRLC V L H E K TP V SE K V T K C CT D SLAERR P C F S A LE I D E G V Y I PK
Perro	465	PESERMSCAEDELSV V LNRLC V L H E K TP V SE R V T K C CT E SV N RR P C F S G LEV V DE T Y V PK
Pollo	469	GEDRRMACSEG L SIVIHDTCRKQETTPINDNV S OC C SQLYANRR P C F TAMGVDT K Y V PP
Cerdo	464	EEEER L SCAEDYLS V LNRLC V L H E K TP V SE K V T K C CT E SV N RR P C F S A LT P DE T Y K PK

Figura 2 (continuación)

Humano	501	EFNAETFTFHADICCTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVVEKCCK
Ratón	501	EFKAETFTFHSDICTLPEKEQIKKQTALAEVLVKHKPKATAEQLKTVMDDFAAFVVEKCCK
Oveja	500	PFDEKFFTGHADICLPLPTEKQIKKQTALVELLKHKPKATDEQLKTVMENFVAFVDKCCA
Conejo	501	EFNAETFTFHADICLPLPTEKQIKKQTALVELLKHKPKATDEQLKTVMENFVAFVDKCCA
Cabra	500	PFDGESFTFHADICLPLPTEKQIKKQTALVELLKHKPKATDEQLKTVMENFVAFVDKCCA
Chimpancé	537	EFNAETFTFHADICCTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVVEKCCK
Macaco	525	AFNAETFTFHADICCTLSEKEQKVKKQTALVELVKHKPKATKEQLKGVMNDNFAAFVVEKCCK
Hámster	525	EFKAETFTFHADICSLPEKEQKMKKQAAALVELVKHKPKATGPQLRTVLEGFTAFEDKCCA
Cobaya	525	PFHADSFTFHADICCTLPEKEQKVKKQAMALVELVKHKPKASEEQMKTVMGDFAAFELKCCD
Rata	525	EFKAETFTFHSDICTLPLPDEKEQIKKQTALAEVLVKHKPKATEQLKTVMDDFAAFVVEKCCK
Vaca	524	AFDEKLFTFHADICLPLPTEKQIKKQTALVELLKHKPKATEQLKTVMENFVAFVDKCCA
Caballo	524	EFKAETFTFHADICLPLPDEKEQIKKOSALAELVKHKPKATKEQLKTVIENGNFSAFVAKCCG
Asno	524	EFKAETFTFHADICLPLPDEKEQIKKOSALAELVKHKPKATKEQLKTVIENGNFSAFVAKCCG
Perro	525	EFNAETFTFHADICCTLPEAEKQKVKKQTALVELLKHKPKATDEQLKTVMGDFGAFVVEKCCK
Pollo	529	PFNPDMFSFDEKLC SAPAEEREVQGMKL LINLKRKPQMTEEQTIKTADGFTAMVDKCCA
Cerdo	524	EFVEGTFTFHADICCTLPEDEKEQIKKQTALVELLKHKPHATKEQLRTVIEGNFAAFVQKCCA
Humano	561	ADDKETCFAEEGKKLVAASQAAALGL--
Ratón	561	AADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALA---
Oveja	560	ADDKEGCCFVLEGPKLVASTQAAALA---
Conejo	561	AEDKEACFAVEGPKLVESSKATLG---
Cabra	560	ADDKEGCCFLLEGPKLVASTQAAALA---
Chimpancé	597	ADDKETCFAEEGKKLVAASQAAALGL--
Macaco	585	ADDKEACFAEEGPKFVAASQAAALA--
Hámster	585	AEDKEACFSEEGPKLVASSQAAALA--
Cobaya	585	ADNKEACFTEDGPKLVAKCQATLA--
Rata	585	AADKDNCFATEGPNLVARSKEALA--
Vaca	584	ADDKEACFAVEGPKLVVSTOTALA--
Caballo	584	REDKEACFAEEGPKLVASSQAAALA--
Asno	584	AEDKEACFAEEGPKLVASSQAAALA--
Perro	585	AENKECCFSEEGPKLVAAAQAAALV--
Pollo	589	QSDINTCFGEEGANLIVQSRATLGIGA
Cerdo	584	APDHEACFAVEGPKFVIEIRILA--

↑
(D3 - Fin)

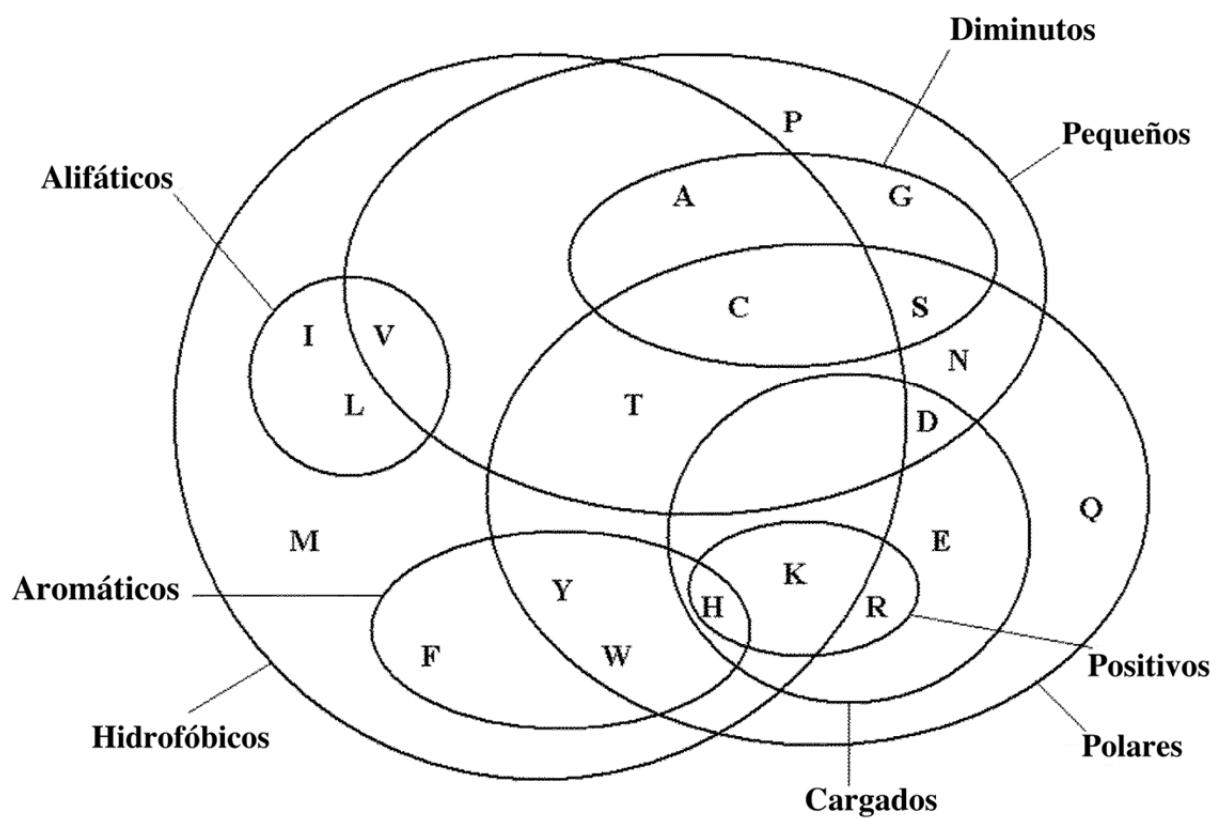
Figura 3

Figura 4

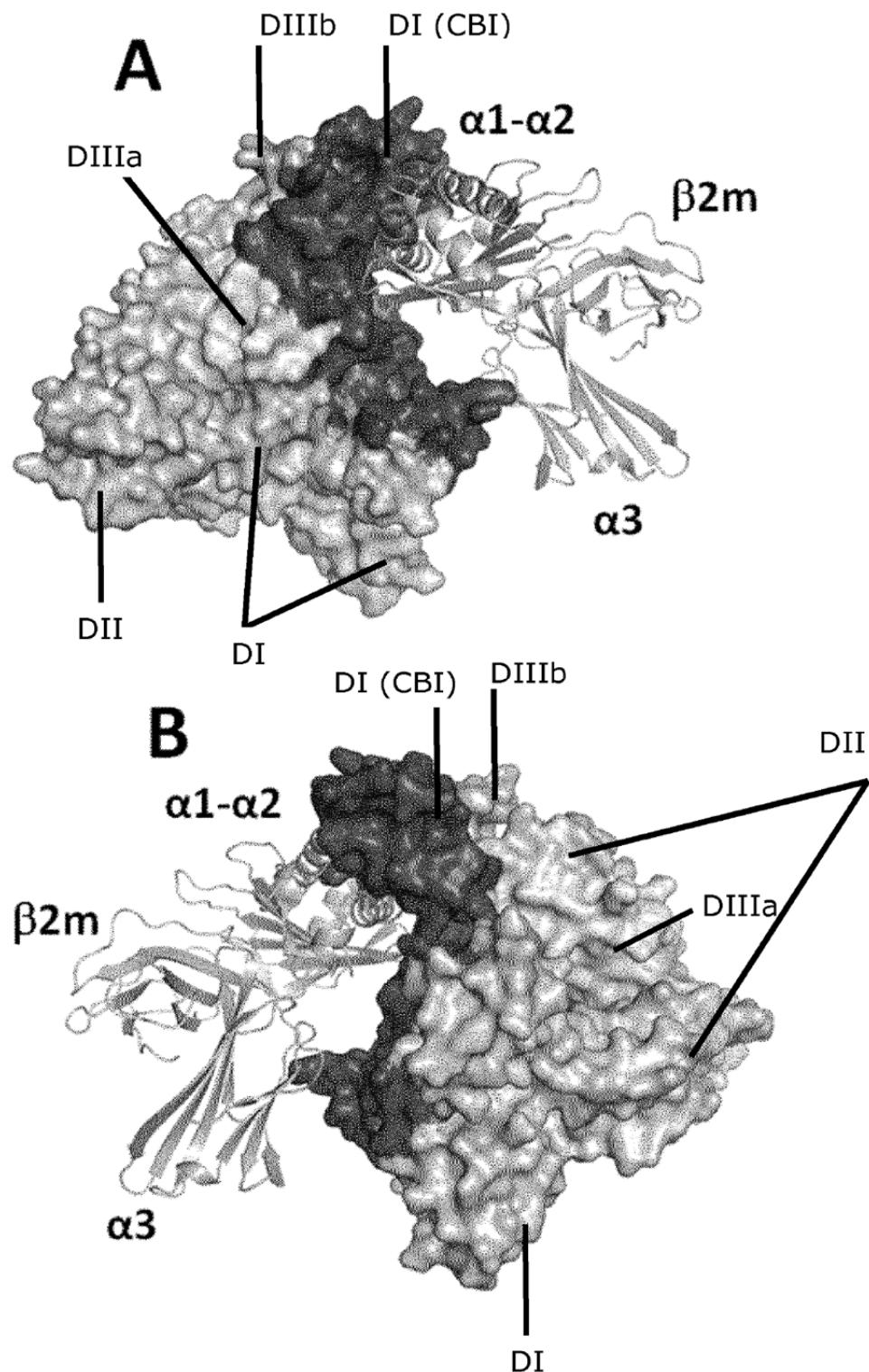


Figura 5

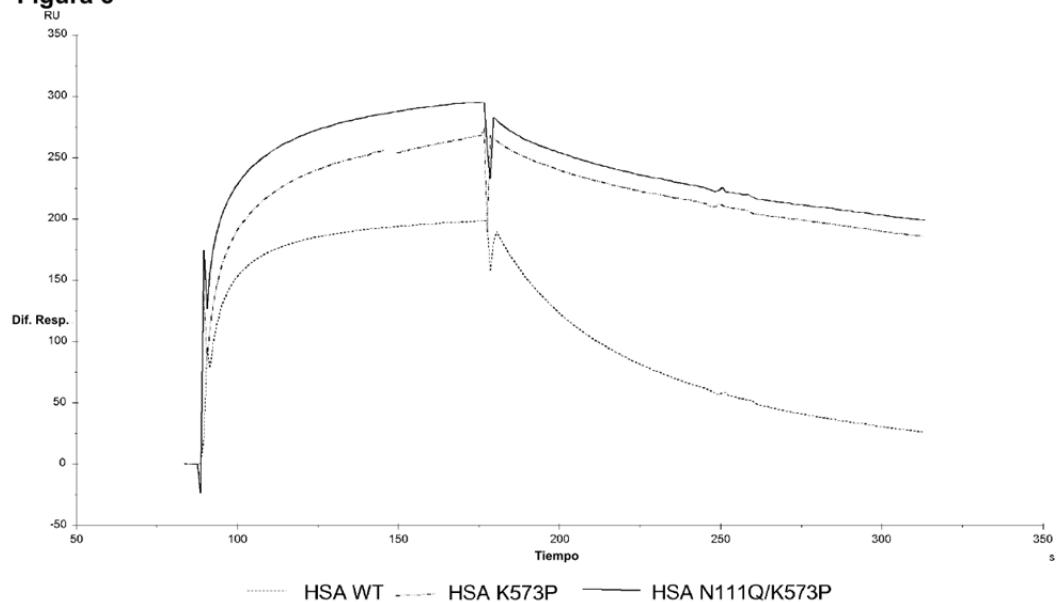


Figura 6

