

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 504**

51 Int. Cl.:

C07K 14/00 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

C07K 14/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2016** **PCT/EP2016/076040**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017** **WO17072280**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2016** **E 16790321 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019** **EP 3368545**

54 Título: **Nuevo polipéptido que tiene afinidad por PD-L1**

30 Prioridad:

30.10.2015 EP 15192364

24.02.2016 EP 16157154

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2020

73 Titular/es:

AFFIBODY AB (100.0%)

Scheeles väg 2

171 65 Solna, SE

72 Inventor/es:

WAHLBERG, ELISABET y

GUNNERIUSSON, ELIN

74 Agente/Representante:

GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio

ES 2 773 504 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

Nuevo polipéptido que tiene afinidad por PD-L1

5 **Campo de la invención**

La presente divulgación se refiere a una clase de polipéptidos modificados genéticamente que tienen una afinidad de unión por el ligando de muerte programada 1 (en lo sucesivo denominado PD-L1). La presente divulgación se refiere, además, al uso de tal un polipéptido de unión a PD-L1 como agente terapéutico, de pronóstico y/o diagnóstico.

10

Antecedentes

Bajo condiciones fisiológicas normales, los puntos de control del sistema inmune son cruciales para mantener la autotolerancia (es decir, prevenir la autoinmunidad) y para modular la respuesta inmune para proteger contra el daño tisular cuando el sistema inmune responde a infecciones patógenas. En ocasiones, las células tumorales pueden cooptar ciertas rutas de puntos de control del sistema inmune para escapar de los mecanismos de vigilancia inmunológica. Por lo tanto, la inhibición de los puntos de control del sistema inmune se convirtió en un enfoque prometedor en la inmunoterapia contra el cáncer. Los dos receptores de punto de control del sistema inmune que se estudiaron más activamente en este contexto son el antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4; conocido, además, como CD152) y la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1; conocida, además, como CD279), que regulan la respuesta inmune a diferentes niveles. CTLA-4 regula principalmente las respuestas inmunes al inicio de la activación de las células T, mientras que PD-1 limita principalmente la actividad de las células T en la fase efectora dentro de los tejidos y tumores (Pardoll, 2012, Nat. Rev. Cancer, 12: 252-64).

PD-1 tiene dos ligandos conocidos: el ligando de muerte programada 1 (PD-L1; conocido, además, como homólogo de B7 humano 1, B7-H1, o grupo de diferenciación 274, CD274) y el ligando de muerte programada 2 (PD-L2; conocido, además, como B7-DC y CD273). Ambos ligandos pertenecen a la superfamilia de inmunoglobulinas B7 y son glicoproteínas de transmembrana de tipo I compuestas de dominios extracelulares de tipo IgC e IgV. Sin embargo, recientemente se informó que PD-L1 y PD-L2, así como también PD-1, existen, además, en formas solubles en adición a estar unidas a la membrana. PD-L1 y PD-L2 comparten aproximadamente un 40 % de identidad de residuos aminoácidos. Mientras que la expresión de PD-L2 se limita principalmente a las células presentadoras de antígeno, PD-L1 se expresa tanto en células hematopoyéticas como no hematopoyéticas. La alta expresión tumoral de PD-L1 se asocia con una mayor agresividad y un peor pronóstico (Dai y otros, 2014, Cellular Immunology, 290:72-79).

La importancia clínica de dirigirse a las rutas de punto de control del sistema inmune se demostró con varios anticuerpos monoclonales que inhiben CTLA-4, PD-1 y PD-L1, que funcionan mediante la restauración de las respuestas inmunes protectoras a las células tumorales. El anticuerpo anti-CTLA-4 ipilimumab (Yervoy®, Bristol Myers Squibb) se aprobó por la FDA en 2011 para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico donde se observó una respuesta duradera en el 10-15 % de los pacientes. Sin embargo, el ipilimumab se asocia con toxicidades relacionadas con el sistema inmune, potencialmente debido a su función en la fase de cebado de la respuesta inmune, lo que afecta, además, a los tejidos normales. Un enfoque más seguro puede ser dirigirse a la ruta PD-1/PD-L1 para restaurar la inmunidad antitumoral selectivamente dentro del microambiente tumoral. La inhibición de la ruta PD-1/PD-L1 demostró una respuesta duradera en 30-35 % de los pacientes con melanoma avanzado, lo que en 2014 resultó en la aprobación de la FDA de los anticuerpos anti-PD-1 pembrolizumab (anteriormente lambrolizumab; Keytruda®, Merck) y nivolumab (Bristol Myers Squibb and Ono Pharmaceutical) (Shin y Ribas, 2015, Curr. Opin. Immunol., 33:23-35; Philips y Atkins, 2015, International Immunology, 27:39-46). El primer anticuerpo dirigido a PD-L1 investigado en ensayos clínicos fue MDX-1105 que se evaluó en un estudio de fase I en pacientes con tumores sólidos avanzados que incluyen melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer colorrectal, carcinoma de células renales, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer gástrico y cáncer de mama (Momtaz y Postow, 2014, Pharmgenomics Pers Med. 7:357-65). Los resultados demostraron beneficios potenciales del bloqueo de PD-L1. Otros anticuerpos contra PD-L1 que se encuentran actualmente en ensayos clínicos de fase III incluyen atezolizumab (MDPL3280A, Genentech), durvalumab (MEDI4736, MedImmune/Astra Zeneca, Celgene) y avelumab (MSB0010718C, EMD Serono, Pfizer).

Para mejorar la eficacia y aumentar el número de pacientes que responden a la inmunoterapia, puede ser beneficioso enfocarse en la respuesta inmune antitumoral a múltiples niveles. Esto puede lograrse mediante combinaciones sinérgicas. Por ejemplo, los estudios preclínicos que combinan los anticuerpos bloqueadores CTLA-4 y PD-1 (ipilimumab y nivolumab) demostraron una actividad antitumoral superior, pero con una toxicidad similar a la monoterapia anti-CTLA-4 (Shin y Ribas, 2015, *supra*). Además, se especula que PD-L1 es un biomarcador potencial, debido a su abundancia en el microambiente tumoral y porque la expresión tumoral de PD-L1 tiene una fuerte asociación con la respuesta a la terapia anti-PD-1/PD-L1.

La alta prevalencia de cáncer y enfermedades infecciosas, junto con una gran necesidad médica no satisfecha, justifica el desarrollo de nuevos modos de tratamiento. Dado que la tasa de penetración al tejido se asocia negativamente con el tamaño de la molécula, una molécula de anticuerpo relativamente grande tiene inherentemente una distribución en tejido y una capacidad de penetración pobres.

65

Así, el uso de anticuerpos monoclonales no siempre es óptimo para la terapia y existe la necesidad continua de proporcionar agentes con una alta afinidad por PD-L1. De gran interés es, además, la provisión de usos de tales moléculas en el tratamiento, diagnóstico y pronóstico de trastornos relacionados con PD-L1.

5 Sumario de la invención

Es un objeto de la presente divulgación proporcionar nuevos agentes de unión a PD-L1, que podrían usarse, por ejemplo, para aplicaciones terapéuticas, de pronóstico y de diagnóstico.

10 Es un objeto de la presente divulgación proporcionar un nuevo agente multiespecífico, tal como un agente biespecífico, que tenga afinidad por PD-L1 y al menos un antígeno adicional.

Es un objeto de la presente divulgación proporcionar una molécula que permita una terapia eficaz para, por ejemplo, diversas formas de cáncer y enfermedades infecciosas, mientras alivie los inconvenientes mencionados anteriormente y
15 otros inconvenientes de las terapias actuales.

Es un objeto de la presente divulgación proporcionar una molécula adecuada para aplicaciones de pronóstico y diagnóstico, por ejemplo, aplicación de pronóstico y diagnóstico en relación con diversas formas de cáncer y enfermedades infecciosas.

20 Estos y otros objetos, que son evidentes para la persona experta a partir de la presente divulgación, se cumplen con los diferentes aspectos de la invención como se reivindica en las reivindicaciones adjuntas y como se divulga generalmente en la presente memoria.

25 Así, en el primer aspecto de la divulgación, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, que comprende un motivo de unión a PD-L1 *BM*, cuyo motivo consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

i) ERNX₄AAX₇EIL X₁₁LPNLX₁₆X₁₇X₁₈QX₂₀ WAFIWX₂₆LX₂₈D
en la que, independientemente uno del otro,

30 X₄ se selecciona de A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;
X₇ se selecciona de A, E, F, H, N, Q, S, T, V, W y Y;
X₁₁ se selecciona de A, D, E, F, H, K, L, N, Q, R, S, T, V, W y Y;
X₁₆ se selecciona de N y T;
35 X₁₇ se selecciona de A, H, K, N, Q, R y S;
X₁₈ se selecciona de A, D, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;
X₂₀ se selecciona de H, I, K, L, N, Q, R, T, V y Y;
X₂₆ se selecciona de K y S; y
X₂₈ se selecciona de A, D y E;

40 y

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

45 La definición anterior de una clase de polipéptidos de unión a PD-L1 relacionados por la secuencia se basa en un análisis estadístico de varias variantes de polipéptidos aleatorios de un andamio principal, que se seleccionaron por su interacción con PD-L1 en experimentos de selección. El motivo de unión a PD-L1 identificado, o "*BM*", corresponde a la región de unión diana del andamio principal, región que constituye dos hélices alfa dentro de un dominio proteico de haz de tres hélices. En el andamio principal, los residuos aminoacídicos variados de las dos hélices de *BM* constituyen una
50 superficie de unión para la interacción con la parte Fc constante de los anticuerpos. En la presente divulgación, la variación aleatoria de los residuos de la superficie de unión y la posterior selección de variantes reemplazaron la capacidad de interacción con la Fc con una capacidad de interacción con PD-L1.

Como se dará cuenta el experto, la función de cualquier polipéptido, tal como la capacidad de unión a PD-L1 del polipéptido de la presente divulgación, es dependiente de la estructura terciaria del polipéptido. Por lo tanto, es posible realizar cambios menores en la secuencia de aminoácidos en un polipéptido sin afectar la función del mismo. Así, la divulgación abarca variantes modificadas del polipéptido de unión a PD-L1, que conservan las características de unión a PD-L1.

60 De esta manera, la presente divulgación abarca un polipéptido de unión a PD-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 96 % o mayor a un polipéptido como se define en i). Por ejemplo, es posible que un residuo aminoacídico que pertenece a un determinado grupo funcional de residuos aminoacídicos (por ejemplo, hidrófobo, hidrófilo, polar, etc.) pueda cambiarse por otro residuo aminoacídico del mismo grupo funcional.

65 En algunas realizaciones, tales cambios pueden realizarse en cualquier posición de la secuencia del polipéptido de unión a PD-L1 como se divulga en la presente memoria. En otras realizaciones, tales cambios pueden realizarse solo en

las posiciones no variables, indicadas, además, como residuos aminoacídicos del andamio. En tales casos, no se permiten cambios en las posiciones variables. En otras realizaciones, tales cambios pueden ser solo en las posiciones variables. De acuerdo con una definición de tales "posiciones variables", estas son posiciones indicadas con una "X" en la secuencia i) como se definió anteriormente. De acuerdo con otra definición, "posiciones variables" son aquellas posiciones que se asignan aleatoriamente en una biblioteca de selección de variantes Z antes de la selección, y pueden así, por ejemplo, ser las posiciones 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 17, 18, 20, 21, 25 y 28 en la secuencia i), como se ilustra en el Ejemplo 1.

El término "% de identidad", como se usa a través de toda la especificación, puede calcularse, por ejemplo, como sigue. La secuencia de consulta se alinea con la secuencia diana mediante el uso del algoritmo CLUSTAL W (Thompson y otros, (1994) Nucleic Acids Research, 22: 4673-4680). Se hace una comparación sobre la ventana correspondiente a la más corta de las secuencias alineadas. La más corta de las secuencias alineadas puede ser en algunos casos la secuencia diana. En otros casos, la secuencia de consulta puede constituir la más corta de las secuencias alineadas. Los residuos aminoacídicos en cada posición se comparan y el porcentaje de posiciones en la secuencia de consulta que tienen correspondencias idénticas en la secuencia diana se informa como % de identidad.

En otra realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1 en el que en la secuencia i)
 X₄ se selecciona de A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;
 X₇ se selecciona de E, F, H, N, Q, S, T, V, W y Y;
 X₁₁ se selecciona de A, D, H, L, Q, R, T, V, W y Y;
 X₁₆ se selecciona de N y T;
 X₁₇ se selecciona de A, H, K, N, Q, R y S;
 X₁₈ se selecciona de A, D, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;
 X₂₀ se selecciona de H, I, K, L, Q, R, T, V y Y;
 X₂₆ se selecciona de K y S; y
 X₂₈ se selecciona de A, D y E.

En otra realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, en el que en la secuencia i)
 X₄ se selecciona de A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;
 X₇ se selecciona de A, E, F, H, N, Q, S, T, V, W y Y;
 X₁₁ se selecciona de A, D, E, F, H, K, L, N, Q, R, S, T, V, W y Y;
 X₁₆ se selecciona de N y T;
 X₁₇ se selecciona de A, H, K, N, Q, R y S;
 X₁₈ se selecciona de A, D, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;
 X₂₀ se selecciona de H, I, K, L, N, Q, R, T, V y Y;
 X₂₆ se selecciona de K y S; y
 X₂₈ se selecciona de A, D y E.

Aun en otra realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, en el que en la secuencia i)
 X₄ se selecciona de A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T y V;
 X₇ se selecciona de F, H, Q y Y;
 X₁₁ se selecciona de H, Q, W y Y;
 X₁₆ se selecciona de N y T;
 X₁₇ se selecciona de A, H, K, N, Q y S;
 X₁₈ se selecciona de A, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;
 X₂₀ se selecciona de H, I, K, Q, R y V;
 X₂₆ se selecciona de K y S; y
 X₂₈ se selecciona de A y D.

Como se usa en la presente memoria, "X_n" y "X_m" se usan para indicar aminoácidos en las posiciones n y m en la secuencia i) como se definió anteriormente, en la que n y m son números enteros que indican la posición de un aminoácido dentro de dicha secuencia contada desde el extremo N-terminal de dicha secuencia. Por ejemplo, X₃ y X₇ indican el aminoácido en la posición tres y siete, respectivamente, desde el extremo N-terminal de la secuencia i).

En realizaciones de acuerdo con el primer aspecto, se proporcionan polipéptidos en los que X_n en la secuencia i) se selecciona independientemente de un grupo de posibles residuos de acuerdo con la Tabla 1. El experto apreciará que X_n puede seleccionarse de uno cualquiera de los grupos enumerados de posibles residuos y que esta selección es independiente de la selección de aminoácidos en X_m, en la que n ≠ m. Así, cualquiera de los posibles residuos enumerados en la posición X_n en la Tabla 1 puede combinarse independientemente con cualquiera de los posibles residuos enumerados en cualquier otra posición variable en la Tabla 1.

El experto apreciará que la Tabla 1 debe leerse como sigue: En una realización de acuerdo con el primer aspecto, se proporciona un polipéptido en el que el residuo aminoacídico "X_n" en la secuencia i) se selecciona de "residuos posibles". Así, la Tabla 1 divulga varias realizaciones específicas e individualizadas del primer aspecto de la presente divulgación. Por ejemplo, en una realización de acuerdo con el primer aspecto, se proporciona un polipéptido en el que X₄ en la secuencia i) se selecciona de A, D, E, I, K, L, N, Q, S y T, y en otra realización de acuerdo con el primer

aspecto, se proporciona un polipéptido en el que X_4 en la secuencia i) se selecciona de A, D, E, I, K, Q, S y T. Para evitar dudas, las realizaciones enumeradas pueden combinarse libremente aun en otras realizaciones. Por ejemplo, una de tales realizaciones combinadas es un polipéptido en el que X_4 se selecciona de A, D, E, I, K, Q, S y T, mientras que X_7 se selecciona de F, H, Q y Y, y X_{18} se selecciona de A, L, K y S.

5

Tabla 1

X_n	Residuos posibles
X_4	A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T y V
X_4	A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S y T
X_4	A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, S y T
X_4	A, D, E, K, L, N, Q, S y T
X_4	A, D, E, I, K, L, N, Q, S y T
X_4	A, D, E, K, L, N, Q, y S
X_4	A, D, E, I, K, Q, S y T
X_4	A, E, K, L, N, Q, y S
X_4	E, I, K, L, N, Q, S y T
X_4	A, D, K, L, N, y S
X_4	A, K, L, N, y S
X_4	A, D, E, Q y S
X_4	A, D, E, K, y S
X_4	A, K, L, y S
X_4	A, D, E y S
X_4	A, E, Q y S
X_4	A, E, K y S
X_4	L, N, S y T
X_4	L, S y T
X_4	A, D y K
X_4	A, E y S
X_4	A, E y K
X_4	A, D
X_4	A, K
X_4	D, K
X_4	A, E
X_4	A, S
X_4	E, S
X_4	E, K
X_4	L, S
X_4	L, T
X_4	S, T

X_n	Residuos posibles
X_4	E
X_4	A
X_4	D
X_4	K
X_4	S
X_4	L
X_4	T
X_7	E, F, H, N, Q, S, T, V, W y Y
X_7	E, F, H, N, Q, S, V, W y Y
X_7	E, F, H, N, Q, S, T, V y Y
X_7	E, F, H, N, Q, S, T, W y Y
X_7	E, F, H, Q, S, T, V, W y Y
X_7	E, F, H, N, Q, S, V, y Y
X_7	E, F, H, N, Q, S, y Y
X_7	E, F, H, Q, S, y Y
X_7	E, F, H, Q, y Y
X_7	F, H, Q, y Y
X_7	F, Q, y Y
X_7	H, Q, y Y
X_7	F, Y
X_7	F, Q
X_7	Q, Y
X_7	F
X_7	Q
X_7	Y
X_7	H
X_{11}	A, D, E, F, H, K, N, Q, R, S, T, W y Y
X_{11}	D, E, F, H, K, N, Q, R, S, T, W y Y
X_{11}	D, E, H, K, N, Q, R, S, T, W y Y
X_{11}	E, H, K, N, Q, R, S, T, W

X_n	Residuos posibles
	y Y
X ₁₁	E, H, K, N, Q, S, T, W y Y
X ₁₁	E, H, K, N, Q, W y Y
X ₁₁	A, D, H, L, Q, R, T, V, W y Y
X ₁₁	H, Q, W, y Y
X ₁₁	Q, Y
X ₁₁	W, Y
X ₁₁	H, Y
X ₁₁	H
X ₁₁	Y
X ₁₆	N
X ₁₆	T
X ₁₇	A, H, K, N, Q y S
X ₁₇	A, K, N, Q, R y S
X ₁₇	A, K, N, Q y S
X ₁₇	A, N, Q y S
X ₁₇	K, N, Q y S
X ₁₇	N, Q y S
X ₁₇	N, Q
X ₁₇	N, S
X ₁₇	N
X ₁₇	Q
X ₁₇	S
X ₁₈	A, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y
X ₁₈	A, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, y Y
X ₁₈	A, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, y Y
X ₁₈	A, E, G, H, K, L, N, Q, R y S
X ₁₈	A, E, G, K, N, Q, R y S
X ₁₈	A, G, H, L, N, Q, S y Y
X ₁₈	A, G, N, Q y S
X ₁₈	A, H, Q y S
X ₁₈	A, H y Q
X ₁₈	A, L, K y S
X ₁₈	A, K, Q y S
X ₁₈	A, Q y S
X ₁₈	A, G
X ₁₈	A, Q
X ₁₈	A
X ₁₈	Q
X ₁₈	G

X_n	Residuos posibles
X ₁₈	S
X ₁₈	H
X ₂₀	H, I, K, L, Q, R, T, V y Y
X ₂₀	H, I, K, L, Q, R, V y Y
X ₂₀	H, I, K, Q, R, y V
X ₂₀	H, I, K, y R
X ₂₀	H, I, y K
X ₂₀	H, K y R
X ₂₀	K y R
X ₂₀	I, K
X ₂₀	I, H
X ₂₀	H, K
X ₂₀	H
X ₂₀	I
X ₂₀	K
X ₂₀	R
X ₂₆	K
X ₂₆	S
X ₂₈	A, D
X ₂₈	A, E
X ₂₈	D, E
X ₂₈	A
X ₂₈	D
X ₂₈	E

En una realización particular de acuerdo con el primer aspecto, se proporciona un polipéptido en el que la secuencia i) cumple al menos cuatro de las siete condiciones I-VII:

- I. X_7 se selecciona de F, H, Q y Y;
- II. X_{11} se selecciona de H y Y;
- III. X_{16} es T;
- IV. X_{17} se selecciona de N, Q y S;
- V. X_{20} se selecciona de H, I, K y R;
- VI. X_{26} es K; y
- VII. X_{28} es A o D.

En una realización, la secuencia i) cumple al menos cinco de las siete condiciones I-VII, tal como al menos seis de las siete condiciones I-VII. En una realización particular, la secuencia i) cumple las siete condiciones I-VII.

En algunas realizaciones de un polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el primer aspecto, $X_7X_{11}X_{20}$ se selecciona de FYK y YYK. En algunas realizaciones, $X_{11}X_{17}X_{20}$ se selecciona de YNK y YQK. En algunas realizaciones, $X_{11}X_{18}X_{20}$ es YAK.

Como se describe en detalle en la sección experimental que sigue, la selección de variantes de polipéptidos de unión a PD-L1 llevó a la identificación de varias secuencias de motivos de unión a PD-L1 individuales (*BM*). Estas secuencias constituyen realizaciones individuales de la secuencia i) de acuerdo con este aspecto. Las secuencias de los motivos de unión a PD-L1 individuales corresponden a las posiciones de aminoácidos 8-36 en las SEQ ID NO:1-808 presentada en la Figura 1. Por lo tanto, en una realización del polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con este aspecto, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-808. En una realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 774-796, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 774-787. En una realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 775, 776, 779-781 y 784-786, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 780, 781, 784 y 786, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 781 y 784, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776 y 784 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776 y 781, por ejemplo, el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 776 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 781 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 784. En una realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 774, 775 y 780-786, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 775, 780, 781, 784 y 786. En una realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2, 17, 776 y 781, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 2 y 776. En una realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en las SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 o SEQ ID NO:776. En una realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93. En una realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 3-8, 11, 13, 16, 18, 20, 22, 23, 43 y 73. En una realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-24. Por ejemplo, en una realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-16, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2, 4, 5, 7, 9 y 10. En otra realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 3-6, 9-10, 12-21, 23 y 24, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 4-6, 9, 14 y 18-21. En una realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-12, 14 y 17-21. En una realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-12 y 17, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-5 y 17, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2 y 17. En una realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 4, 5, 6, 9, 14 y 18-21, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:4, 5, 18 y 21, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:4, 5 y 21. En una realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2, 4, 5 y 21, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1 y 2. En una realización, la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en las SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 o SEQ ID NO:21.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el *BM* como se definió anteriormente "forma parte de un dominio proteico de haz de tres hélices. Se entiende que esto significa que la secuencia del *BM* se "inserta" o se "injerta" en la secuencia del dominio de haz de tres hélices original, tal que el *BM* reemplaza un motivo estructural similar en el dominio original. Por ejemplo, sin querer limitarse por la teoría, el *BM* se cree que constituye dos de las tres hélices de un haz de tres hélices y, por lo tanto, puede reemplazar tal motivo de dos hélices dentro de cualquier haz de tres hélices. Como se dará cuenta el experto, el reemplazo de dos hélices del dominio de haz de tres hélices por las dos hélices del *BM* debe realizarse para no afectar la estructura básica del polipéptido. Es decir, el plegamiento general de la cadena principal del Cα del polipéptido de acuerdo con esta realización de la invención es sustancialmente el mismo que el del dominio proteico del haz de tres hélices del que forma parte, por ejemplo, que tiene los mismos elementos de

estructura secundaria en el mismo orden etc. Así, un *BM* de acuerdo con la presente divulgación "forma parte" de un dominio de haz de tres hélices si el polipéptido de acuerdo con esta realización tiene el mismo plegamiento que el dominio original, lo que implica que las propiedades estructurales básicas son compartidas, esas propiedades, por ejemplo, dan como resultado espectros de CD similares. El experto es consciente de otros parámetros que son relevantes.

Así en realizaciones particulares, el motivo de unión a PD-L1 (*BM*) forma parte de un dominio proteico de haz de tres hélices. Por ejemplo, el *BM* esencialmente puede constituir dos hélices alfa con un lazo de interconexión, dentro de dicho dominio proteico de haz de tres hélices. En realizaciones particulares, dicho dominio proteico de haz de tres hélices se selecciona de dominios de proteínas receptoras bacterianas. Ejemplos no limitantes de tales dominios son los cinco dominios de tres hélices diferentes de la proteína A de *Staphylococcus aureus*, tales como el dominio B, y derivados del mismo. En algunas realizaciones, el dominio proteico de haz de tres hélices es una variante de la proteína Z, que se deriva del dominio B de la proteína A estafilocócica (Wahlberg E y otros, 2003, PNAS 100(6):3185-3190).

En algunas realizaciones donde el polipéptido de unión a PD-L1 como se divulga en la presente memoria forma parte de un dominio proteico de haz de tres hélices, el polipéptido de unión a PD-L1 puede comprender un módulo de unión (*BMod*), cuya secuencia de aminoácidos se selecciona de:

iii) K-[*BM*]-DPSQSX_aX_bLLX_c EAKKLX_dX_eX_fQ;
en la que

[*BM*] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en la presente memoria;

X_a se selecciona de A y S;

X_b se selecciona de N y E;

X_c se selecciona de A, S y C;

X_d se selecciona de E, N y S;

X_e se selecciona de D, E y S; y

X_f se selecciona de A y S; y

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

En algunas realizaciones, dicho polipéptido puede exhibir beneficiosamente una alta estabilidad estructural, tal como resistencia a modificaciones químicas, a cambios en las condiciones físicas y a la proteólisis, durante la producción y el almacenamiento, así como también *in vivo*.

Como se discutió anteriormente, los polipéptidos que comprenden cambios menores en comparación con las secuencias de aminoácidos anteriores, que no afectan en gran medida la estructura terciaria y la función del polipéptido, también están dentro del ámbito de la presente divulgación. Así, en algunas realizaciones, la secuencia iv) tiene al menos un 93 %, tal como al menos un 95 %, tal como al menos un 97 % de identidad con una secuencia definida por iii).

En una realización, X_a en la secuencia iii) es A.

En una realización, X_a en la secuencia iii) es S.

En una realización, X_b en la secuencia iii) es N.

En una realización, X_b en la secuencia iii) es E.

En una realización, X_c en la secuencia iii) es A.

En una realización, X_c en la secuencia iii) es S.

En una realización, X_c en la secuencia iii) es C.

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

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

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

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

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

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

- En una realización, X_dX_e en la secuencia iii) se selecciona de EE, ES, SD, SE y SS.
- En una realización, X_dX_e en la secuencia iii) es ES.
- 5 En una realización, X_dX_e en la secuencia iii) es SE.
- En una realización, X_dX_e en la secuencia iii) es SD.
- 10 En una realización, X_f en la secuencia iii) es A.
- En una realización, X_f en la secuencia iii) es S.
- En una realización, en la secuencia iii), X_a es A; X_b es N; X_c es A y X_f es A.
- 15 En una realización, en la secuencia iii), X_a es S; X_b es E; X_c es A y X_f es A.
- En una realización, en la secuencia iii), X_a es A; X_b es N; X_c es C y X_f es A.
- En una realización, en la secuencia iii), X_a es S; X_b es E; X_c es S y X_f es S.
- 20 En una realización, en la secuencia iii), X_a es S; X_b es E; X_c es C y X_f es S.
- En una realización, en la secuencia iii), X_a es A; X_b es N; X_c es A; X_dX_e es ND y X_f es A.
- 25 En una realización, en la secuencia iii), X_a es S; X_b es E; X_c es A; X_dX_e es ND y X_f es A.
- En una realización, en la secuencia iii), X_a es A; X_b es N; X_c es C; X_dX_e es ND y X_f es A.
- En una realización, en la secuencia iii), X_a es S; X_b es E; X_c es S; X_dX_e es ND y X_f es S.
- 30 En una realización, en la secuencia iii), X_a es S; X_b es E; X_c es C; X_dX_e es ND y X_f es S.
- En una realización, en la secuencia iii), X_a es A; X_b es N; X_c es A; X_dX_e es SE y X_f es A.
- 35 En una realización, en la secuencia iii), X_a es S; X_b es E; X_c es A; X_dX_e es SE y X_f es A.
- En una realización, en la secuencia iii), X_a es A; X_b es N; X_c es C; X_dX_e es SE y X_f es A.
- En una realización, en la secuencia iii), X_a es S; X_b es E; X_c es S; X_dX_e es SE y X_f es S.
- 40 En una realización, en la secuencia iii), X_a es S; X_b es E; X_c es C; X_dX_e es SE y X_f es S.
- En una realización, en la secuencia iii), X_a es A; X_b es N; X_c es A; X_dX_e es SD y X_f es A.
- 45 En una realización, en la secuencia iii), X_a es S; X_b es E; X_c es A; X_dX_e es SD y X_f es A.
- En una realización, en la secuencia iii), X_a es A; X_b es N; X_c es C; X_dX_e es SD y X_f es A.
- En una realización, en la secuencia iii), X_a es S; X_b es E; X_c es S; X_dX_e es SD y X_f es S.
- 50 En una realización, en la secuencia iii), X_a es S; X_b es E; X_c es C; X_dX_e es SD y X_f es S.
- En otra realización más, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-808 presentadas en la Figura 1. Por lo tanto, en una realización del polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con este aspecto, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-808. En una realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 774-796, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 774-787. En una realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 775, 776, 779-781 y 784-786, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 780, 781, 784 y 786, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 781 y 784, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776 y 784 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776 y 781, por ejemplo, el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 776 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 781 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 784. En una realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 774, 775 y 780-786, tal como el grupo que

consiste en las SEQ ID NO:1-93, 775, 780, 781, 784 y 786. En una realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2, 17, 776 y 781, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 2 y 776. En una realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en las SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 o SEQ ID NO:776. En una realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93. En una realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 3-8, 11, 13, 16, 18, 20, 22, 23, 43 y 73. En una realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-24. Por ejemplo, en una realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-16, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2, 4, 5, 7, 9 y 10. En otra realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 3-6, 9-10, 12-21, 23 y 24, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 4-6, 9, 14 y 18-21. En una realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-12, 14 y 17-21. En una realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-12 y 17, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-5 y 17, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2 y 17. En una realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 4, 5, 6, 9, 14 y 18-21, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:4, 5, 18 y 21, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:4, 5 y 21. En una realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2, 4, 5 y 21, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1 y 2. En una realización, la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en las SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 o SEQ ID NO:21.

Además, en una realización adicional, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

- v) YA-[BMod]-AP;
en la que [BMod] es un módulo de unión a PD-L1 como se define en la presente memoria; y
- vi) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con una secuencia definida en v).

Alternativamente, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

- vii) FN-[BMod]-AP;
en la que [BMod] es un módulo de unión a PD-L1 como se define en la presente memoria; y
- viii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con una secuencia definida en vii).

Por ejemplo, en una realización se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1 seleccionado del grupo que consiste en

- ix) FNK-[BM]-DPSQS ANLLX_c EAKKL NDAQA P; en el que [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se definió anteriormente y X_c se selecciona de A y C; y
- x) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con una secuencia definida en ix).

En otra realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1 seleccionado del grupo que consiste en

- xi) FAK-[BM]-DPSQS SELLX_c EAKKL SESQA P;
en el que [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se definió anteriormente y X_c se selecciona de A, S y C; y
- xii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con una secuencia definida en xi).

En otra realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1 seleccionado del grupo que consiste en

- xiii) FAK-[BM]-DPSQS SELLX_c EAKKL NDSQA P;
en el que [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se definió anteriormente y X_c se selecciona de A, S y C;
- xiv) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con una secuencia definida en xiii).

En otra realización más, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1 seleccionado del grupo que consiste en

- xv) YAK-[BM]-DPSQS SELLX_c EAKKL NDSQA P;
en el que [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se definió anteriormente y X_c se selecciona de A, S y C;
- xvi) y una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con una secuencia definida en xv).

Como se discutió anteriormente, los polipéptidos que comprenden cambios menores en comparación con las secuencias de aminoácidos anteriores, que no afectan en gran medida la estructura terciaria y la función del polipéptido,

también caen dentro del ámbito de la presente divulgación. Así, en algunas realizaciones, la secuencia vi), viii), x), xii), xiv) o xvi) puede ser, por ejemplo, al menos 90 %, tal como al menos 92 %, tal como al menos 94 %, tal como al al menos 96 %, tal como al menos 98 % idéntica a una secuencia definida por v, vii), ix), xi), xiii) y xv), respectivamente.

- 5 En algunas realizaciones, el motivo de unión a PD-L1 puede formar parte de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de

ADNNFNK-[BM]-DPSQSANLLSEAKKLNESQAPK;

10 ADNKFNK-[BM]-DPSQSANLLAEAKKLNDAQAPK;

ADNKFNK-[BM]-DPSVSKEILAEAKKLNDAQAPK;

ADAQQNNFNK-[BM]-DPSQSTNVLGEAKKLNESQAPK;

AQHDE-[BM]-DPSQSANVLGEAQKLNDSQAPK;
 VDNKFNK-[BM]-DPSQSANLLAEAKKLNDASQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSESSELLSEAKKLNSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNDASQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNDSQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAP;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAP;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNDASQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSESQAP;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSESQAP;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLSEASQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-QPEQSSELLSEAKKLSESQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLESSQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLESSQAP;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLESAQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-QPEQSSELLSEAKKLESSQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSDSQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSDSQAP;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLSDSQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLSDASQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-QPEQSSELLSEAKKLSDSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNDASQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLSEASQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-QPEQSSELLSEAKKLSESQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLESSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLESAQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-QPEQSSELLSEAKKLESSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSDSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLSDSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLSDASQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-QPEQSSELLSEAKKLSDSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNSQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNSQAPK; Y
 ADAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK;

en las que [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en la presente memoria.

En una realización, el polipéptido de unión a PD-L1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

- 5 xvii) VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLND SQAPK;
 en el que [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en la presente memoria; y
 xviii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 89 % de identidad con la secuencia definida en xvii).

En una realización, el polipéptido de unión a PD-L1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

- 10 xix) AEAKFAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSE SQAPK;
 en el que [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en la presente memoria; y
 xx) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 89 % de identidad con la secuencia definida en xix).

15 En una realización, el polipéptido de unión a PD-L1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

- xxi) AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLND SQAPK;
 en el que [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en la presente memoria; y
 xxii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 89 % de identidad con la secuencia definida en xxi).

20 En una realización, el polipéptido de unión a PD-L1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

- xxiii) AEAKFAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLND SQAPK;
 en el que [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en la presente memoria; y
 25 xxiv) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 89 % de identidad con la secuencia definida en xxiii).

Nuevamente, los polipéptidos que comprenden cambios menores en comparación con las secuencias de aminoácidos anteriores, que no afectan en gran medida la estructura terciaria y la función del polipéptido, también caen dentro del ámbito de la presente divulgación. Así, en algunas realizaciones, la secuencia xviii), xx), xxii) o xxiv) puede ser, por ejemplo, al menos 89 %, tal como al menos 91 %, tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 98 % idéntica a una secuencia definida por xvii), xix), xxi) y xxiii), respectivamente.

La secuencia xvii) o xxi) en tal polipéptido puede seleccionarse del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-814 presentadas en la Figura 1. En una realización del polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con este aspecto, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-808. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 774-796 y 809-814, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 774-787 y 809-814. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 775, 776, 779-781, 784-786 y 809-814, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 780, 781, 784, 786 y 809-814, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 781, 784 y 809-814, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 784, 809 y 811-814 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 781, 809 y 811-814. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 809 y 811-814 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 781, 809 y 811-814 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 784 y 811-814. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 774, 775, 780-786 y 810-814, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 775, 780, 781, 784, 786 y 810-814. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 781 y 809-813, tal como el grupo que consiste de las SEQ ID NO:1-93, 781 y 810-813. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2, 17, 776, 781, 809-812, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 2, 776, 809, 811 y 812. En una realización, la secuencia xvii) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776 y 781, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 781. En una realización, la secuencia xvii) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2, 17, 776 y 781, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 2 y 776. En una realización, la secuencia xvii) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en las SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 o SEQ ID NO:776. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 811-813. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 3-8, 11, 13, 16, 18, 22, 23, 43, 73 y 811-813. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-24 y 811-813. Por ejemplo, en una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ

- ID NO:1-16 y 811-813, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 811 y 812. En otra realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 3-6, 9-10, 12-21, 23, 24, 811 y 812, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 4-6, 9, 14, 18-21, 811 y 812. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-12, 14, 17-21 y 811-812. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-12, 17, 811 y 812, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-5, 17, 811 y 812, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2, 17, 811 y 812. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 4, 5, 6, 9, 14, 18, 19, 20, 21 y 811, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:4, 5, 18 y 21, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:4, 5 y 21. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2, 4, 5 y 21, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1 y 2. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en las SEQ ID NO:1 u 811. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en las SEQ ID NO:2 u 812. En una realización, la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en las SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 o SEQ ID NO:21.
- Las expresiones "unión a PD-L1" y "afinidad de unión a PD-L1" tal como se usan en esta especificación se refieren a una propiedad de un polipéptido que puede ensayarse, por ejemplo, mediante ELISA o mediante el uso de tecnología de resonancia de plasmón superficial (SPR).
- Por ejemplo, como se describe en los ejemplos a continuación, la afinidad de unión a PD-L1 puede ensayarse en un experimento en el que se capturan muestras del polipéptido en placas de ELISA revestidas con anticuerpos y se adiciona PD-L1 biotinilado seguido de HRP conjugada con estreptavidina. Se adiciona sustrato TMB y se mide la absorbancia a 450 nm mediante el uso de un lector de placas de pocillos múltiples, tal como Victor³ (Perkin Elmer). El experto puede interpretar los resultados obtenidos por tales experimentos para establecer al menos una medida cualitativa de la afinidad de unión del polipéptido por PD-L1. Si se desea una medida cuantitativa, por ejemplo, para determinar el valor de EC₅₀ (la concentración efectiva máxima media) para la interacción, también puede usarse ELISA. La respuesta del polipéptido contra una serie de diluciones de PD-L1 biotinilado se mide mediante el uso de ELISA como se describe anteriormente. El experto puede interpretar los resultados obtenidos por tales experimentos, y los valores de EC₅₀ pueden calcularse a partir de los resultados mediante el uso de, por ejemplo, GraphPad Prism 5 y regresión no lineal.
- La afinidad de unión a PD-L1 puede ensayarse, además, en un experimento en el que PD-L1, o un fragmento del mismo, se inmoviliza en un chip sensor de un instrumento de resonancia de plasmón superficial (SPR), y se pasa la muestra que contiene el polipéptido a analizar sobre el chip. Alternativamente, el polipéptido a ensayar se inmoviliza en un chip sensor del instrumento, y una muestra que contiene PD-L1, o un fragmento del mismo, se pasa sobre el chip. El experto puede interpretar los resultados obtenidos por tales experimentos para establecer al menos una medida cualitativa de la afinidad de unión del polipéptido por PD-L1. Si se desea una medida cuantitativa, por ejemplo, para determinar un valor de K_D para la interacción, pueden usarse, además, procedimientos de resonancia de plasmón superficial. Los valores de unión pueden definirse, por ejemplo, en un instrumento Biacore (GE Healthcare) o ProteOn XPR 36 (Bio-Rad). PD-L1 se inmoviliza adecuadamente en un chip sensor del instrumento, y las muestras del polipéptido cuya afinidad se determinará se preparan mediante dilución en serie y se inyectan en orden aleatorio. Los valores de K_D pueden calcularse a partir de los resultados mediante el uso de, por ejemplo, el modelo de unión de Langmuir 1:1 del software BIAevaluation 4.1 u otro software adecuado, proporcionado por el fabricante del instrumento.
- Las expresiones "unión de albúmina" y "afinidad de unión por albúmina" tal como se usan en esta divulgación se refieren a una propiedad de un polipéptido que puede ensayarse, por ejemplo, mediante el uso de tecnología de SPR en un instrumento Biacore o un instrumento ProteOn XPR36, de manera análoga al ejemplo descrito anteriormente para PD-L1.
- En una realización, el polipéptido de unión a PD-L1 es capaz de unirse a PD-L1 de manera tal que el valor de K_D de la interacción con PD-L1 es como máximo 2×10^{-8} M, tal como máximo 1×10^{-8} M, tal como máximo 1×10^{-9} M, tal como máximo 5×10^{-10} M, tal como máximo 3×10^{-10} M.
- En una realización, el polipéptido de unión a PD-L1 es capaz de unirse a PD-L1 de manera tal que el valor de k_d de la interacción con PD-L1 es como máximo 1×10^{-3} s⁻¹, tal como máximo 6×10^{-4} s⁻¹.
- En una realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior que es capaz de unirse a PD-L1 de manera tal que el valor de EC₅₀ de la interacción sea como máximo 1×10^{-9} M, tal como máximo 1×10^{-10} M, tal como máximo 7×10^{-11} M.
- La unión de un polipéptido como se define en la presente memoria a PD-L1 puede interferir con la señalización mediante PD-L1 *in vivo* o *in vitro*. Cuando PD-L1 se une a PD-1, la interacción ligando/receptor amortigua la respuesta

de los linfocitos T, por ejemplo, mediante la inhibición de las quinasas que participan en la activación de los linfocitos T. Así, el bloqueo de la unión de PD-L1 a PD-1 restaura la respuesta de los linfocitos T. La actividad de bloqueo puede, por ejemplo, cuantificarse por la concentración inhibitoria máxima media (IC50), que es una medida de la efectividad de una sustancia para inhibir una función biológica o bioquímica específica. Esta medida cuantitativa indica qué cantidad de una sustancia particular se necesita para inhibir a la mitad un proceso biológico dado, y se usa comúnmente en la técnica.

Así, en una realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1 como se define en la presente memoria que es capaz de bloquear la señalización dependiente de PD-L1. En una realización, la concentración inhibitoria máxima media (IC50) del bloqueo es como máximo 5×10^{-8} M, tal como máximo 1×10^{-8} M, tal como máximo 5×10^{-9} M, tal como máximo $3,5 \times 10^{-9}$ M, tal como máximo 1×10^{-9} M, tal como máximo 5×10^{-10} M, tal como máximo 1×10^{-10} M. En una realización, el polipéptido de unión a PD-L1 es capaz de bloquear la interacción de PD-L1 con PD-1.

En una realización, dicho PD-L1 es PD-L1 humano. En otra realización, dicho PD-L1 es PD-L1 de mono rhesus.

El experto comprenderá que pueden hacerse varias modificaciones y/o adiciones a un polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier aspecto divulgado en la presente memoria para adaptar el polipéptido a una aplicación específica sin apartarse del ámbito de la presente divulgación.

Por ejemplo, en una realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1 como se describe en la presente memoria, dicho polipéptido se extendió por y/o comprende aminoácidos adicionales en el C terminal y/o N terminal. Tal un polipéptido debe entenderse como un polipéptido que tiene uno o más residuos aminoacídicos adicionales en la primera y/o última posición en la cadena de polipéptidos. Así, un polipéptido de unión a PD-L1 puede comprender cualquier número adecuado de residuos aminoacídicos adicionales, por ejemplo, al menos un residuo aminoacídico adicional. Cada residuo aminoacídico adicional puede adicionarse individual o colectivamente para, por ejemplo, mejorar y/o simplificar la producción, purificación, estabilización *in vivo* o *in vitro*, acoplamiento o detección del polipéptido. Tales residuos aminoacídicos adicionales pueden comprender uno o más residuos aminoacídicos adicionados con el propósito de acoplamiento químico. Un ejemplo de esto es la adición de un residuo de cisteína. Los residuos aminoacídicos adicionales pueden proporcionar, además, una "etiqueta" para la purificación o detección del polipéptido, tal como una etiqueta de His₆, una etiqueta (HisGlu)₃ (etiqueta "HEHEHE") o una etiqueta (c-myc) "myc" o una etiqueta "FLAG" para la interacción con anticuerpos específicos de la etiqueta o de la cromatografía de afinidad por metal inmovilizado (IMAC) en el caso de la etiqueta de His₆.

En una realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1 como se describe en la presente memoria que comprende aminoácidos adicionales en el extremo C-terminal y/o N-terminal. Por ejemplo, en una realización del polipéptido de unión a PD-L1 como se divulga en la presente memoria, consiste en una cualquiera de las secuencias divulgadas en la presente memoria, que tiene de 0 a 15 residuos C-terminales y/o N-terminales adicionales, tales como de 0 a 7 residuos C-terminales y/o N-terminales adicionales. En una realización, el polipéptido de unión a PD-L1 consiste en una cualquiera de las secuencias divulgadas en la presente memoria, que tiene de 0 a 15, tal como de 0 a 4, tal como 3 residuos C-terminales adicionales. En una realización particular, el polipéptido de unión a PD-L1 como se describe en la presente memoria comprende los residuos C-terminales adicionales VDC o VEC.

Los aminoácidos adicionales como se discutió anteriormente pueden acoplarse al polipéptido de unión a PD-L1 por medio de conjugación química (mediante el uso de procedimientos de química orgánica conocidos) o por cualquier otro medio, tal como la expresión del polipéptido de unión a PD-L1 como proteína de fusión o unidos de cualquier otra forma, ya sea directamente o mediante un enlazador, por ejemplo, un enlazador de aminoácidos.

Un dominio polipeptídico adicional puede proporcionar, además, otro resto de unión a PD-L1. Así, en una realización adicional, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1 en una forma multimérica. Se entiende que dicho multímero comprende al menos dos polipéptidos de unión a PD-L1 como se divulga en la presente memoria como unidades monoméricas, cuyas secuencias de aminoácidos pueden ser iguales o diferentes. Las formas multiméricas de los polipéptidos pueden comprender un número adecuado de dominios, cada uno con un motivo de unión a PD-L1, y cada uno forma un monómero dentro del multímero. Estos dominios pueden tener la misma secuencia de aminoácidos, pero alternativamente, pueden tener diferentes secuencias de aminoácidos. En otras palabras, el polipéptido de unión a PD-L1 de la invención puede formar homo o heteromultímeros, por ejemplo, homo o heterodímeros. En una realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, en el que dichas unidades de monómero se acoplan covalentemente entre sí. En otra realización, dichas unidades de monómero del polipéptido de unión a PD-L1 se expresan como una proteína de fusión. En una realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1 en forma dimérica. En una realización particular, dicha forma dimérica es una forma homodimérica. En otra realización, dicha forma dimérica es una forma heterodimérica. En aras de la claridad, a lo largo de esta divulgación, el término "polipéptido de unión a PD-L1" se usa para abarcar polipéptidos de unión a PD-L1 en todas sus formas, es decir, formas monoméricas y multiméricas.

Los aminoácidos adicionales como se discutió anteriormente pueden comprender, por ejemplo, uno o más dominios polipeptídicos adicionales. Un dominio polipeptídico adicional puede proporcionar al dímero de unión a PD-L1 otra función, tal como, por ejemplo, otra función de unión, o una función enzimática, o una función tóxica o una función de señalización fluorescente, o combinaciones de las mismas.

Además, puede ser beneficioso que el polipéptido de unión a PD-L1 como se define en la presente memoria sea parte de una proteína de fusión o un conjugado que comprende un segundo o más restos. El segundo y más restos del polipéptido o conjugado de fusión en tal proteína pueden tener adecuadamente una actividad biológica deseada.

Así, en un segundo aspecto de la presente divulgación, se proporciona una proteína de fusión o un conjugado, que comprende un primer resto que consiste en un polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el primer aspecto, y un segundo resto que consiste en un polipéptido que tiene una actividad biológica deseada. En otra realización, dicha proteína de fusión o conjugado puede comprender adicionalmente restos adicionales, que comprenden actividades biológicas deseadas que pueden ser iguales o diferentes de la actividad biológica del segundo resto.

Los ejemplos no limitantes de una actividad biológica deseada comprenden una actividad terapéutica, una actividad de unión y una actividad enzimática. En una realización, el segundo resto que tiene una actividad biológica deseada es un polipéptido terapéuticamente activo. En una realización, dicho segundo resto es un agente modificador de la respuesta inmune. En otra realización, dicho segundo resto es un agente anticancerígeno.

En una realización del primer o segundo aspecto de la presente divulgación, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión o conjugado que comprende un agente modificador de la respuesta inmune. Los ejemplos no limitantes de agentes modificadores de la respuesta inmune adicionales incluyen agentes inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios.

En una realización del primer o segundo aspecto de la presente divulgación, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión o conjugado que comprende un agente anticancerígeno. Los ejemplos no limitantes de agentes anticancerígenos incluyen agentes seleccionados del grupo que consiste en auristatina, antraciclina, calicheamicina, combretastatina, doxorubicina, duocarmicina, el antibiótico antitumoral CC-1065, ecteinsascidina, geldanamicina, maitansinoide, metotrexato, micotoxina, taxol, ricina, bouganina, gelonina, exotoxina 38 de *Pseudomonas* (PE38), toxina diftérica (DT) y sus análogos, y derivados de los mismos y combinaciones de los mismos. Un experto apreciaría que los ejemplos no limitantes de agentes anticancerígenos incluyen todas las variantes posibles de dichos agentes, por ejemplo, el agente auristatina se pretende que incluya, por ejemplo, auristatina E, auristatina F, auristatina PE, y derivados de los mismos.

Ejemplos no limitantes de polipéptidos terapéuticamente activos son biomoléculas, tales como moléculas seleccionadas del grupo que consiste en hormonas, factores de crecimiento, quimiocinas, citocinas, linfocinas y enzimas endógenas humanas.

Ejemplos no limitantes de actividades de unión son actividades de unión que aumentan la semivida *in vivo* de la proteína de fusión o conjugado, y actividades de unión que actúan para bloquear una actividad biológica. Un ejemplo de tal actividad de unión es una actividad de unión, que aumenta la semivida *in vivo* de una proteína de fusión o conjugado. En una realización de dicha proteína de fusión o conjugado, la semivida *in vivo* de dicha proteína de fusión o conjugado es más larga que la semivida *in vivo* del polipéptido que tiene la actividad biológica deseada *per se*. En una realización, dicha semivida *in vivo* se incrementa al menos 10 veces, tal como al menos 25 veces, tal como al menos 50 veces, tal como al menos 75 veces, tal como al menos 100 veces en comparación con la semivida *in vivo* de la proteína de fusión o conjugado *per se*.

La proteína de fusión o conjugado puede comprender al menos un resto adicional. En una realización particular, dicha diana es albúmina, la unión a la cual aumenta la semivida *in vivo* de dicha proteína de fusión o conjugado. En una realización, dicha actividad de unión a la albúmina se proporciona por un dominio de unión a albúmina (ABD) de la proteína estreptocócica G o un derivado de la misma. Así, dicha proteína de fusión puede comprender, por ejemplo, un polipéptido de unión a PD-L1 en forma monomérica o multimérica (tal como una forma homodimérica o heterodimérica) como se define en la presente memoria y un dominio de unión a albúmina de proteína G estreptocócica o un derivado del mismo.

En otra realización, se proporciona una proteína de fusión o un conjugado en el que dicho segundo resto que tiene una actividad de unión deseada es una proteína basada en la proteína Z, derivada del dominio B de la proteína A de *Staphylococcus aureus*, que tiene una afinidad de unión por una diana distinta de PD-L1.

Por ejemplo, dicha proteína de fusión o conjugado, que comprende al menos un resto adicional, puede comprender [polipéptido de unión a PD-L1] - [resto de unión a albúmina] - [resto con afinidad por la diana seleccionada]. Debe entenderse que los tres restos en este ejemplo pueden estar dispuestos en cualquier orden del N al C terminal del polipéptido.

El experto es consciente de que la construcción de una proteína de fusión a menudo implica el uso de enlazadores entre los restos funcionales a fusionar, y existen diferentes tipos de enlazadores con diferentes propiedades, tales como enlazadores de aminoácidos flexibles, enlazadores de aminoácidos rígidos y enlazadores de aminoácidos escindibles. Los enlazadores se usan, por ejemplo, para aumentar la estabilidad o mejorar el plegamiento de las proteínas de fusión, para aumentar la expresión, mejorar la actividad biológica, permitir el direccionamiento y alterar la farmacocinética de las proteínas de fusión. Así, en una realización, el polipéptido de acuerdo con cualquier aspecto divulgado en la

presente memoria comprende, además, al menos un enlazador, tal como al menos un enlazador seleccionado de enlazadores de aminoácidos flexibles, enlazadores de aminoácidos rígidos y enlazadores de aminoácidos escindibles. En una realización, dicho enlazador se dispone entre dicho polipéptido de unión a PD-L1 y un dominio polipeptídico adicional, tal como entre un dominio de unión a PD-L1 como se divulga en la presente memoria y un fragmento de unión al anticuerpo o antígeno del mismo (como se describe con más detalle a continuación). Los enlazadores flexibles se usan a menudo en la técnica cuando los dominios unidos requieren un cierto grado de movimiento o interacción, y pueden ser particularmente útiles en algunas realizaciones del complejo. Tales enlazadores generalmente se componen de aminoácidos pequeños, no polares (por ejemplo, G) o polares (por ejemplo, S o T). Algunos enlazadores flexibles consisten principalmente en tramos de residuos G y S, por ejemplo, (GGGS)_p. El ajuste del número de copias "p" permite la optimización del enlazador para lograr una separación apropiada entre los restos funcionales o para mantener la interacción necesaria entre los restos. Además de los enlazadores G y S, se conocen otros enlazadores flexibles en la técnica, tales como enlazadores de G y S que contienen residuos aminoácidos adicionales, tales como T y A, para mantener la flexibilidad, así como residuos de aminoácidos polares para mejorar la solubilidad. Ejemplos adicionales no limitantes de enlazadores incluyen GGGS₃LVPRGSGGGGS, (GS)₃, (GS)₄, GGSGGHMGS₃GG, GGSGGS₃GGSGG, GGSGG, GGSGGGGG, GGSGGGGGGG, GGSGGGGGGGGGGGGGGGGGGG, AAGAATAA, GGGGG, GGSSG, GSGGGTGGGSG, GSGGGTGGGSG, GSGSGSGSGGSG, GSGSGSGSGSGSGS y GSGSGSGSGSGSGS, correspondientes a las SEQ ID NO:820-836, respectivamente, y GT. El experto es consciente de otros enlazadores adecuados.

En una realización, dicho enlazador es un enlazador flexible que comprende residuos de glicina (G), serina (S) y/o treonina (T). En una realización, dicho enlazador tiene una fórmula general seleccionada de (G_nS_m)_p y (S_nG_m)_p, en la que, independientemente, n = 1-7, m = 0-7, n + m ≤ 8 y p = 1-7. En una realización, n = 1-5. En una realización, m = 0-5. En una realización, p = 1-5. En una realización más específica, n = 4, m = 1 y p = 1-4. En una realización, dicho enlazador se selecciona del grupo que consiste en S₄G, (S₄G)₃ y (S₄G)₄. En una realización, dicho enlazador se selecciona del grupo que consiste en G₄S y (G₄S)₃. En una realización particular, dicho enlazador es G₄S y en otra realización dicho enlazador es (G₄S)₃.

Con respecto a la descripción anterior de proteínas de fusión o conjugados que incorporan un polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con la divulgación, debe observarse que la designación de los restos primero, segundo y adicionales se realiza por razones de claridad para distinguir entre polipéptidos o polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con la invención, por un lado, y restos que exhiben otras funciones por otro lado. Estas designaciones no pretenden referirse al orden real de los diferentes dominios en la cadena polipeptídica de la proteína de fusión o conjugado. Similarmente, las designaciones de las unidades de monómero primera y segunda se realizan por razones de claridad para distinguir entre dichas unidades. Así, por ejemplo, dicho primer resto (o unidad de monómero) puede aparecer sin restricción en el extremo N-terminal, en el medio, o en el extremo C-terminal de la proteína de fusión o conjugado.

Recientemente, se avanzó considerablemente en el desarrollo de agentes multiespecíficos, tales como los anticuerpos con la capacidad de unirse a más de un antígeno, por ejemplo mediante la ingeniería de las regiones determinantes de complementariedad (CDR) para abordar dos antígenos en un solo sitio de combinación de anticuerpos (Bostrom y otros, 2009, Science 323(5921):1610-1614; Schaefer y otros, 2011, Cancer Cell 20(4):472-486), mediante la construcción de anticuerpos heterodiméricos mediante el uso de unidades de Fc modificadas genéticamente (Carter, 2001, J Immunol Methods 248(1-2):7-15; Schaefer y otros, 2011, Proc Natl Acad Sci USA 108(27):11187-11192) y mediante la fusión genética de unidades de reconocimiento auxiliares al extremo N o C de las cadenas ligeras o pesadas de anticuerpos de longitud completa (Kanakaraj y otros, 2012, MAbs 4(5):600-613; LaFleur y otros, 2013, MAbs 5(2):208-218). Así, puede ser beneficioso que una molécula que incorpora una afinidad por PD-L1 como se divulga en la presente memoria muestre, además, afinidad por otro factor, tal como un factor asociado con cáncer o un factor asociado con la respuesta inmune.

Así, en el tercer aspecto de la presente divulgación, se proporciona un complejo que comprende al menos un polipéptido de unión a PD-L1 y al menos un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en el que el polipéptido de unión a PD-L1 es como se describe en la presente memoria.

Cuando se usa en la presente memoria, el término "complejo" pretende referirse a dos o más cadenas de polipéptidos asociadas, al menos una que tiene afinidad por PD-L1 y al menos una es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo. Estas cadenas polipeptídicas pueden contener dominios proteicos diferentes, y el complejo multiproteína resultante puede tener múltiples funciones. "Complejo" pretende referirse a dos o más polipéptidos como se definen en la presente memoria, conectados por enlaces covalentes, por ejemplo, dos o más cadenas polipeptídicas conectadas por enlaces covalentes a través de la expresión de las mismas como una proteína de fusión recombinante, o asociadas por conjugación química.

Como se conoce bien, los anticuerpos son moléculas de inmunoglobulina capaces de unirse específicamente a una diana (un antígeno), tal como un carbohidrato, polinucleótido, lípido, polipéptido u otro, a través de al menos un sitio de reconocimiento de antígeno localizado en la región variable de la molécula de inmunoglobulina. Como se usa en la presente memoria, la expresión "anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo" abarca no solo anticuerpos policlonales o monoclonales completos o intactos, sino también fragmentos de unión a antígeno de los mismos, tales como Fab, Fab', F(ab')₂, Fab₃, Fv y variantes de los mismos, proteínas de fusión que comprenden una o más porciones

de anticuerpos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, minicuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, anticuerpos lineales, anticuerpos de cadena sencilla, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos) y cualquier otra configuración modificada de la molécula de inmunoglobulina que comprenda un sitio de reconocimiento de antígeno de la especificidad requerida, lo que incluye variantes de glicosilación de anticuerpos, variantes de secuencia de aminoácidos de anticuerpos y anticuerpos modificados covalentemente. Otros ejemplos de anticuerpos modificados y fragmentos de unión a antígeno de los mismos incluyen nanocuerpos, AlbudAbs, DART (redireccionamiento de doble afinidad), BiTE (acoplador biespecífico de células T), TandAbs (diacuerpos en tándem), DAF (Fab de doble acción), anticuerpos dos en uno, SMIP (inmunofarmacéuticos modulares pequeños), FynomAbs (finómeros fusionados a anticuerpos), DVD-Igs (inmunoglobulina de dominio variable doble), cuerpos CovX (anticuerpos modificados con péptidos), duocuerpos y triomAbs. Esta lista de variantes de anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos no debe considerarse como limitante, y el experto es consciente de otras variantes adecuadas.

Un anticuerpo de longitud completa comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Cada cadena pesada contiene una región variable de cadena pesada (V_H) y regiones constantes primera, segunda y tercera (C_{H1} , C_{H2} y C_{H3}). Cada cadena ligera contiene una región variable de cadena ligera (V_L) y una región constante de cadena ligera (C_L). En dependencia de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas, los anticuerpos se asignan a diferentes clases. Existen seis clases principales de anticuerpos: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM e IgY, y varios de estos pueden dividirse en subclases (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. El término "anticuerpo de longitud completa" como se usa en la presente memoria se refiere a un anticuerpo de cualquier clase, tal como IgD, IgE, IgG, IgA, IgM o IgY (o cualquier subclase de los mismos). Las estructuras de subunidades y las configuraciones tridimensionales de diferentes clases de anticuerpos se conocen bien.

Un "fragmento de unión a antígeno" es una porción o región de una molécula de anticuerpo, o un derivado de la misma, que retiene toda o una parte significativa de la unión a antígeno del anticuerpo de longitud completa correspondiente. Un fragmento de unión a antígeno puede comprender la región variable de la cadena pesada (V_H), la región variable de la cadena ligera (V_L), o ambas. Cada una de las V_H y V_L contiene típicamente tres regiones determinantes de complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3. Las tres CDR en V_H o V_L se flanquean por regiones marco (FR1, FR2, FR3 y FR4). Como se enumeró brevemente anteriormente, los ejemplos de fragmentos de unión a antígeno incluyen, pero no están limitados a: (1) un fragmento Fab, que es un fragmento monovalente que tiene una cadena V_L - C_L y una cadena V_H - C_{H1} ; (2) un fragmento Fab', que es un fragmento Fab con la región de la bisagra de la cadena pesada, (3) un fragmento $F(ab')_2$, que es un dímero de fragmentos Fab' unidos por la región de la bisagra de la cadena pesada, por ejemplo, unida por un puente disulfuro en la región bisagra; (4) un fragmento Fc; (5) un fragmento Fv, que es el fragmento de anticuerpo mínimo que tiene los dominios V_L y V_H de un solo brazo de un anticuerpo; (6) un fragmento de cadena sencilla Fv (scFv), que es una cadena polipeptídica sencilla en la que los dominios V_H y V_L de un scFv se unen por un enlazador peptídico; (7) un $(scFv)_2$, que comprende dos dominios V_H y dos dominios V_L , que se asocian a través de los dos dominios V_H mediante puentes disulfuro y (8) anticuerpos de dominio, que pueden ser polipéptidos de dominio variable único de anticuerpos (V_H o V_L) que se unen específicamente a antígenos.

Los fragmentos de unión a antígeno pueden prepararse mediante procedimientos de rutina. Por ejemplo, los fragmentos $F(ab')_2$ pueden producirse por hidrólisis con pepsina de una molécula de anticuerpo de longitud completa, y pueden generarse fragmentos Fab mediante la reducción de los puentes disulfuro de los fragmentos $F(ab')_2$. Alternativamente, los fragmentos pueden prepararse mediante tecnología recombinante mediante la expresión de los fragmentos de cadena pesada y ligera en células huésped adecuadas (por ejemplo, *E. coli*, células de levadura, mamífero, vegetal o insecto) y ensamblarlas para formar los fragmentos de unión a antígeno deseados *in vivo* o *in vitro*. Puede prepararse un anticuerpo de cadena sencilla mediante tecnología recombinante mediante la unión de una secuencia de nucleótidos que codifica una región variable de cadena pesada y una secuencia de nucleótidos que codifica una región variable de cadena ligera. Por ejemplo, puede incorporarse un enlazador flexible entre las dos regiones variables. El experto es consciente de los procedimientos para la preparación de anticuerpos de longitud completa y fragmentos de unión a antígeno de los mismos.

Así, en una realización, este aspecto de la divulgación proporciona un complejo como se define en la presente memoria, en el que dicho al menos un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos de longitud completa, fragmentos Fab, fragmentos Fab', fragmentos $F(ab')_2$, fragmentos Fc, fragmentos Fv, fragmentos Fv de cadena sencilla, $(scFv)_2$ y anticuerpos de dominio. En una realización, dicho al menos un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona de anticuerpos de longitud completa, fragmentos Fab y fragmentos scFv. En una realización particular, dicho al menos un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo de longitud completa.

En una realización de dicho complejo como se define en la presente memoria, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, y fragmentos de unión a antígeno de los mismos.

El término "anticuerpos monoclonales" como se usa en la presente memoria se refiere a anticuerpos que tienen afinidad monovalente, lo que significa que cada molécula de anticuerpo en una muestra del anticuerpo monoclonal se une al mismo epítipo en el antígeno, mientras que el término "anticuerpos policlonales" como se usa en la presente memoria se refiere a un colección de anticuerpos que reaccionan contra un antígeno específico, pero en la colección puede haber

diferentes moléculas de anticuerpos, por ejemplo, que identifican diferentes epítomos en el antígeno. Los anticuerpos policlonales se producen típicamente por inoculación de un mamífero adecuado y se purifican del suero del mamífero. Los anticuerpos monoclonales se producen por células inmunes idénticas que son clones de una célula madre única (por ejemplo, una línea celular de hibridoma). El término "anticuerpo humano", como se usa en la presente memoria se refiere a anticuerpos que tienen regiones variables y constantes que corresponden sustancialmente a, o se derivan de, anticuerpos obtenidos de sujetos humanos. El término "anticuerpos quiméricos" como se usa en la presente memoria, se refiere a anticuerpos recombinantes o modificados genéticamente, tales como, por ejemplo, anticuerpos monoclonales de ratón, que contienen polipéptidos o dominios de una especie diferente, por ejemplo humana, introducidos para reducir la inmunogenicidad de los anticuerpos. El término "anticuerpos humanizados" se refiere a anticuerpos de especies no humanas cuyas secuencias de proteínas se modificaron para aumentar su similitud con las variantes de anticuerpos producidas naturalmente en seres humanos, con el fin de reducir la inmunogenicidad.

El complejo como se describe en la presente memoria puede estar presente, por ejemplo, en forma de una proteína de fusión o un conjugado. Así, dicho al menos un polipéptido de unión a PD-L1 y dicho al menos un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, pueden acoplarse por medio de conjugación química (mediante el uso de procedimientos conocidos de química orgánica) o por cualquier otro medio, tal como la expresión del complejo como una proteína de fusión o unido de cualquier otra manera, ya sea directamente o mediante un enlazador, por ejemplo, un enlazador de aminoácidos. El experto apreciará que la descripción anterior de secuencias enlazadoras en relación con los polipéptidos de fusión es igualmente relevante para el complejo como se divulga en la presente memoria.

Así en una realización, se proporciona un complejo como se define en la presente memoria, en el que dicho complejo es una proteína de fusión o un conjugado. En una realización, dicho complejo es una proteína de fusión. En otra realización, dicho complejo es un conjugado. En una realización de dicho complejo, dicho polipéptido de unión a PD-L1 se une al N terminal o al C terminal de la cadena pesada de dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. En otra realización, dicho polipéptido de unión a PD-L1 se une al N terminal o al C terminal de la cadena ligera de dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. En una realización, dicho polipéptido de unión a PD-L1 se une al N terminal y/o al C terminal de la cadena ligera y de la cadena pesada de dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. Por ejemplo, el polipéptido de unión a PD-L1 puede unirse solo al N terminal de la(s) cadena(s) pesada(s), solo al N terminal de la(s) cadena(s) ligera(s), solo al C terminal de la(s) cadena(s) pesada(s), solo el C terminal de la(s) cadena(s) ligera(s), tanto al N terminal como al C terminal de la(s) cadena(s) pesada(s), tanto el N terminal como al C terminal de la(s) cadena(s) ligera(s), solo el C terminal de la(s) cadena(s) ligera(s) y al N terminal de la(s) cadena(s) pesada(s), solo al C terminal de la(s) cadena(s) pesada(s) y al N terminal de la cadena(s) ligera(s), de dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.

En una realización, se proporciona un complejo, en el que dicho polipéptido de unión a PD-L1 se une al C terminal o al N terminal de la cadena pesada o de la cadena ligera de dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.

En una realización particular, se proporciona un complejo de acuerdo con cualquier ítem anterior, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene afinidad por un antígeno, por ejemplo, un antígeno asociado con una enfermedad infecciosa, o un antígeno asociado con cáncer. Por ejemplo, dicho antígeno puede ser PD-1 o CTLA-4.

En una realización se proporciona una proteína de fusión, conjugado o complejo como se describe en la presente memoria, en el que dicho segundo o más resto/restos o anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un inhibidor seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de: PD-1, CTLA-4, inmunoglobulina de células T y mucina que contiene proteína-3 (TIM-3), galectina-9 (GAL-9), gen-3 de activación de linfocitos (LAG-3), PD-L2, homólogo 3 de B7 (B7-H3), homólogo 4 de B7 (B7-H4), supresor de Ig del dominio V de la activación de células T (VISTA), molécula 1 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario (CEACAM1), atenuador de linfocitos B y T (BTLA), receptor 1 del factor estimulante de colonias (CSF1R), mediador de entrada del virus del herpes (HVEM), receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina (KIR), adenosina, receptor de adenosina A2a (A2aR), CD200-CD200R y dominio ITIM e Ig de células T.

En una realización, dicho segundo resto o anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un inhibidor de PD-1, tal como un inhibidor seleccionado del grupo que consiste en nivolumab, pidilizumab, BMS 936559, MPDL3280A (Roche) y pembrolizumab. En una realización específica, el inhibidor es pembrolizumab.

En una realización, dicho segundo resto o anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un inhibidor de CTLA-4, tal como un inhibidor seleccionado del grupo que consiste en belatacept, abatacept, tremelimumab e ipilimumab. En una realización específica, el inhibidor es ipilimumab.

En una realización se proporciona una proteína de fusión, conjugado o complejo como se describe en la presente memoria, en el que dicho segundo resto o anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un agonista seleccionado del grupo que consiste en agonistas de CD134, CD40, 4-1BB y proteína relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides (GITR).

- Los aspectos anteriores abarcan, además, polipéptidos en los que el polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el primer aspecto, el polipéptido de unión a PD-L1 como se comprende en una proteína de fusión o conjugado de acuerdo con el segundo aspecto o en un complejo de acuerdo con el tercer aspecto, comprende, además, una etiqueta, tal como una etiqueta seleccionada del grupo que consiste en metales y tintes fluorescentes, tintes cromóforos, compuestos quimioluminiscentes, proteínas bioluminiscentes, enzimas, radionucleidos, partículas radiactivas y etiquetas de reconocimiento de predireccionamiento. Tales etiquetas pueden usarse, por ejemplo, para la detección del polipéptido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, tal polipéptido etiquetado puede usarse, por ejemplo, para etiquetar o dirigirse a tumores que tienen una alta expresión de PD-L1.
- El etiquetado indirecto de un polipéptido de variante Z se mostró recientemente mediante el uso de etiquetas de reconocimiento de predireccionamiento (Westerlund y otros (2015), Bioconjugate Chem 26:1724-1736). Similarmente, la divulgación proporciona un polipéptido de unión a PD-L1 como se describe en la presente memoria etiquetado con un resto de predireccionamiento, que puede usarse entonces para el etiquetado indirecto con un resto complementario al resto de predireccionamiento. Cuando comprende un resto de predireccionamiento, un agente de unión a PD-L1 de la presente divulgación puede asociarse con un resto de predireccionamiento complementario, y dicho resto de predireccionamiento complementario puede entonces comprender o unirse a un radionucleido adecuado. El experto es consciente de los radionucleidos adecuados para fines terapéuticos, diagnósticos y/o pronósticos. Tal radionucleido puede quelarse a dicho resto de predireccionamiento complementario mediante un entorno quelante como se describe en general para el agente de unión a PD-L1 a continuación.
- En una realización, el par complementario de restos de predireccionamiento comprende stept(avidina)/biotina, oligonucleótido/oligonucleótido complementario tal como ADN/ADN complementario, ARN/ARN complementario, ácido nucleico fosforotioato/ácido nucleico fosforotioato complementario y ácido nucleico de péptido (PNA)/ácido nucleico de péptido complementario (cPNA) y morfolinos/morfolinos complementarios. En una realización particular, dicho resto de predireccionamiento es un oligonucleótido de PNA, tal como una secuencia de PNA de 10-20 mer, tal como una secuencia de PNA de 15 mer.
- En realizaciones en las que el polipéptido, proteína de fusión, conjugado o complejo se etiqueta, directa o indirectamente (por ejemplo, mediante predireccionamiento como se describe anteriormente), con un agente de obtención de imágenes (por ejemplo, agente radiactivo), puede medirse la cantidad de polipéptido etiquetado presente en un tumor mediante el uso de equipos de obtención de imágenes, tal como a través de la adquisición de recuentos de radiactividad o imágenes de densidad de radiación, o derivados de los mismos tal como la concentración de radiación. Los ejemplos no limitantes de radionucleidos, adecuados para el etiquetado directo del agente de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier aspecto divulgado en la presente memoria, o para el etiquetado indirecto mediante el etiquetado de un resto de predireccionamiento complementario, incluyen ^{68}Ga , $^{110\text{m}}\text{In}$, ^{18}F , ^{45}Ti , ^{44}Sc , ^{61}Cu , ^{66}Ga , ^{64}Cu , ^{55}Co , ^{72}As , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{124}I , ^{76}Br , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{131}I y ^{67}Ga .
- En una realización, el equipo de obtención de imágenes usado en tales mediciones es un equipo de tomografía por emisión de positrones (PET), en cuyo caso el radionucleido se selecciona de manera que sea adecuado para PET. El experto es consciente de los radionucleidos adecuados para su uso con PET. Por ejemplo, un radionucleido para PET se selecciona del grupo que consiste en ^{68}Ga , $^{110\text{m}}\text{In}$, ^{18}F , ^{45}Ti , ^{44}Sc , ^{61}Cu , ^{66}Ga , ^{64}Cu , ^{55}Co , ^{72}As , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{124}I y ^{76}Br .
- En otra realización, el equipo de obtención de imágenes usado es un equipo de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), en cuyo caso el radionucleido se selecciona de manera que sea adecuado para SPECT. El experto es consciente de los radionucleidos adecuados para su uso con SPECT. Por ejemplo, un radionucleido SPECT se selecciona del grupo que consiste en ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{131}I y ^{67}Ga .
- Así, en una realización, se proporciona un polipéptido, proteína de fusión o complejo de unión a PD-L1 como se describe en la presente memoria, que comprende una etiqueta de radionucleidos directa o indirecta, tal como un radionucleido seleccionado del grupo que consiste en ^{68}Ga , $^{110\text{m}}\text{In}$, ^{18}F , ^{45}Ti , ^{44}Sc , ^{61}Cu , ^{66}Ga , ^{64}Cu , ^{55}Co , ^{72}As , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{124}I , ^{76}Br , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{131}I , y ^{67}Ga , tal como el grupo que consiste en ^{68}Ga , $^{110\text{m}}\text{In}$, ^{18}F , ^{45}Ti , ^{44}Sc , ^{61}Cu , ^{66}Ga , ^{64}Cu , ^{55}Co , ^{72}As , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{124}I y ^{76}Br , tal como ^{18}F .
- En algunas realizaciones, el polipéptido de unión a PD-L1 etiquetado está presente como un resto en una proteína de fusión, conjugado o complejo que comprende, además, un segundo resto que tiene una actividad biológica deseada. En algunos casos la etiqueta puede acoplarse solo al polipéptido de unión a PD-L1 y, en algunos casos tanto al polipéptido de unión a PD-L1 como al segundo resto de la proteína de fusión o conjugado y/o al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. Además, también es posible que el marcador pueda acoplarse a un segundo resto, o anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo y no al resto de unión a PD-L1. Por lo tanto, aun en otra realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1 que comprende un segundo resto, en el que dicha etiqueta se acopla solo al segundo resto. En otra realización, se proporciona un complejo como se define en la presente memoria, en el que dicha etiqueta se acopla solo al anticuerpo o al fragmento de unión a antígeno del mismo.
- Cuando se hace referencia a un polipéptido etiquetado, esto debe entenderse como una referencia a todos los aspectos de los polipéptidos como se describe en la presente memoria, que incluyen los polipéptidos de unión a PD-L1, proteínas de fusión, conjugados y complejos que comprenden un polipéptido de unión a PD-L1. Así, un polipéptido etiquetado

puede contener solo el polipéptido de unión a PD-L1 y, por ejemplo, un radionucleido terapéutico, que puede quelarse o acoplarse covalentemente al polipéptido de unión a PD-L1, o contener el polipéptido de unión a PD-L1, un radionucleido terapéutico y un segundo resto tal como una molécula pequeña que tiene una actividad biológica deseada, por ejemplo, una eficacia terapéutica. Un polipéptido etiquetado puede contener un polipéptido de unión a PD-L1 en forma heterodimérica y, por ejemplo, un radionucleido terapéutico, que puede quelarse o acoplarse covalentemente al polipéptido de unión a PD-L1, o contener el polipéptido de unión a PD-L1 en forma heterodimérica, un radionucleido terapéutico y un segundo resto tal como una molécula pequeña que tiene una actividad biológica deseada, por ejemplo, una eficacia terapéutica. Se prevé, además, un complejo que contiene un polipéptido de unión a PD-L1 como se define en la presente memoria, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo y, por ejemplo, un radionucleido terapéutico, que puede quelarse o acoplarse covalentemente al polipéptido de unión a PD-L1 o al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. El experto es consciente de otras posibles variantes.

En realizaciones en las que el polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo se radioetiqueta, dicho polipéptido radioetiquetado puede comprender un radionucleido. La mayoría de los radionucleidos tienen una naturaleza metálica y los metales son típicamente incapaces de formar enlaces covalentes estables con elementos presentados en proteínas y péptidos. Por esta razón, el etiquetado de proteínas y péptidos con metales radiactivos se realiza con el uso de quelantes, es decir, ligandos multidentados, que forman compuestos no covalentes, llamados quelatos, con los iones metálicos. En una realización del polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo, la incorporación de un radionucleido se habilita mediante la provisión de un entorno quelante, a través del cual el radionucleido puede coordinarse, quelarse o formar un complejo con el polipéptido. Un ejemplo de un quelante es el tipo de quelante poliaminopolicarboxilato. Pueden distinguirse dos clases de tales quelantes de poliaminopolicarboxilato: quelantes macrocíclicos y acíclicos.

En una realización, el polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo comprende un entorno quelante proporcionado por un quelante de poliaminopolicarboxilato conjugado con el polipéptido de unión a PD-L1 mediante un grupo tiol de un residuo de cisteína o un grupo amina épsilon de un residuo de lisina.

Los quelantes macrocíclicos más comúnmente usados para radioisótopos de indio, galio, itrio, bismuto, radioactínidos y radiolantánidos son diferentes derivados de DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético). En una realización, DOTA o un derivado del mismo proporciona un entorno quelante del polipéptido de unión a PD-L1, polipéptido de unión a PD-L1 en forma heterodimérica, proteína de fusión, conjugado o complejo. Más específicamente, en una realización, se obtiene un polipéptido quelante abarcado en la presente divulgación mediante la reacción del derivado de DOTA 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-tris-ácido acético-10-maleimidoetilacetamida (maleimidomonoamida-DOTA) con dicho polipéptido. En una realización, se obtiene un polipéptido quelante abarcado en la presente divulgación mediante la reacción del derivado de DOTA DOTAGA (ácido 2,2',2''-(10-(2,6-dioxotetrahydro-2H-piran-3-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triácético) con dicho polipéptido. Adicionalmente, el ácido 1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-triacético (NOTA) y derivados del mismo pueden usarse como quelantes. Por lo tanto, en una realización, NOTA o un derivado del mismo proporciona un entorno quelante del polipéptido de unión a PD-L1, polipéptido de unión a PD-L1 en forma heterodimérica, proteína de fusión, conjugado o complejo. En una realización, se obtiene un polipéptido quelante abarcado en la presente divulgación mediante la reacción del derivado NOTA NODAGA (ácido 2,2'-(7-(1-carboxi-4-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)4-oxobutil)-1,4,7-triazonano-1,4-diil)diácético) con dicho polipéptido. Los quelantes de poliaminopolicarboxilato acíclico más comúnmente usados son diferentes derivados de DTPA (ácido dietilentriamino-pentaacético). Por lo tanto, los polipéptidos que tienen un entorno quelante proporcionado por ácido dietilentriaminopentaacético o derivados del mismo se abarcan, además, por la presente divulgación.

En otros aspectos de la presente divulgación, se proporciona un polinucleótido que codifica un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión o complejo como se describe en la presente memoria; un vector de expresión que comprende dicho polinucleótido; y una célula huésped que comprende dicho vector de expresión.

Esta divulgación abarca, además, un procedimiento para producir polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión o complejo como se describe anteriormente, que comprende cultivar dicha célula huésped en condiciones permisivas de expresión de dicho polipéptido a partir de su vector de expresión y aislar el polipéptido.

El polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión o complejo de la presente divulgación puede producirse alternativamente mediante síntesis de péptidos no biológica mediante el uso de aminoácidos y/o derivados de aminoácidos que tienen cadenas laterales reactivas protegidas, la síntesis de péptidos no biológicos comprende

- acoplar por etapas los aminoácidos y/o derivados de aminoácidos para formar un polipéptido, proteína de fusión o complejo como se describe en la presente memoria que tiene cadenas laterales reactivas protegidas,
- eliminar los grupos protectores de las cadenas laterales reactivas del polipéptido, proteína de fusión o complejo, y
- plegar el polipéptido en solución acuosa.

Un complejo como se divulga en la presente memoria puede producirse, además, mediante la conjugación de al menos un polipéptido de unión a PD-L1 o proteína de fusión como se describe en la presente memoria a al menos un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. El experto es consciente de los procedimientos de conjugación,

tales como los procedimientos de conjugación química convencionales, por ejemplo, el uso de ésteres de succinimidilo o carbodiimidas cargados.

Debe entenderse que el polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con la presente divulgación puede ser útil como agente terapéutico, de diagnóstico y/o pronóstico por derecho propio o como un medio para dirigirse a otros agentes terapéuticos o de diagnóstico con, por ejemplo, efectos directos o indirectos sobre PD-L1. Un efecto terapéutico directo puede lograrse, por ejemplo, mediante la inhibición de la señalización de PD-L1. Un efecto terapéutico indirecto puede lograrse, por ejemplo, mediante un predireccionamiento mediante el uso de polipéptidos de unión a PD-L1 como se describe anteriormente.

Así, en otro aspecto, se proporciona una composición que comprende un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo como se describe en la presente memoria y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición comprende, además, al menos un agente activo adicional, tal como al menos dos agentes activos adicionales, tal como al menos tres agentes activos adicionales. Ejemplos no limitantes de agentes activos adicionales que pueden resultar útiles en tal combinación son los agentes modificadores de la respuesta inmune y los agentes anticancerígenos como se describe en la presente memoria.

El tamaño pequeño y la robustez de los polipéptidos de unión a PD-L1 de la presente divulgación confieren varias ventajas sobre las terapias convencionales basadas en anticuerpos monoclonales. Tales ventajas incluyen ventajas en la formulación, modos de administración, tales como rutas alternativas de administración, administración a dosis más altas que los anticuerpos y ausencia de efectos secundarios mediados por Fc. Los agentes de la presente divulgación se contemplan para administración oral, tópica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, pulmonar, transdérmica, intramuscular, intranasal, bucal, sublingual o por supositorios, tal como para administración tópica. Además, muchas enfermedades y trastornos, tales como el cáncer y las enfermedades infecciosas, se asocian con más de un factor. Así, un complejo como se define en la presente memoria confiere la ventaja de dirigirse a un antígeno adicional junto con PD-L1.

En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición como se describe en la presente memoria para su uso como un medicamento, un agente de pronóstico y/o un agente de diagnóstico. En una realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para usar en el tratamiento, diagnóstico o pronóstico de un trastorno relacionado con PD-L1.

En una realización, dicho polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición se proporciona para su uso como un medicamento. En una realización más específica, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición como se describe en la presente memoria, para usar como un medicamento para modular la función PD-L1 *in vivo*. Como se usa en la presente memoria, el término "modular" se refiere a cambiar la actividad, tal como hacer que la función de PD-L1 sea hipomorfa, inhibir parcialmente o inhibir completamente la función de PD-L1.

En una realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para usar en el tratamiento de un trastorno relacionado con PD-L1.

En una realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para usar en el diagnóstico de un trastorno relacionado con PD-L1.

En una realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para usar en el pronóstico de un trastorno relacionado con PD-L1.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "trastorno relacionado con PD-L1" se refiere a cualquier trastorno, enfermedad o afección en la que la señalización de PD-L1 desempeña una función reguladora. Ejemplos de tales trastornos relacionados con PD-L1 incluyen enfermedades infecciosas y cánceres.

Debe entenderse que dicho polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición puede usarse como el único agente de diagnóstico o pronóstico o como un agente de diagnóstico y/o pronóstico complementario.

En una realización, dicho trastorno relacionado con PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en enfermedades infecciosas y cánceres. Los ejemplos no limitantes de enfermedades infecciosas incluyen infección viral crónica, por ejemplo, seleccionada del grupo que consiste en virus de inmunodeficiencia humana (HIV), virus de hepatitis B (HBV) y virus de hepatitis C (HCV). El experto apreciará que un cáncer adecuado para el tratamiento, diagnóstico y/o pronóstico mediante el uso de un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición puede ser un cáncer de tumor sólido o un cáncer de tumor no sólido caracterizado por la sobreexpresión de PD-L1. Ejemplos no limitantes de tales cánceres incluyen cáncer de piel; tales como melanoma y cáncer de piel no melanoma (NMSC); cánceres de pulmón tales como cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC); cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer

colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, glioma, glioblastoma, carcinoma de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de tiroides, cáncer de hueso, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer de vulva, cáncer de endometrio, cáncer testicular, cáncer de riñón, carcinoma esofágico, cáncer de cerebro/CNS, cáncer neuronal, mesotelioma, sarcomas, adenocarcinoma de intestino delgado y tumores malignos pediátricos; leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda y mieloma múltiple.

En una realización particular, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en melanoma, NSCLC, cáncer de cabeza y cuello, RCC, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer pancreático y cáncer de próstata, tal como un cáncer seleccionado del grupo que consiste en melanoma, NSCLC, cáncer de cabeza y cuello, RCC y cáncer de vejiga.

En una realización, puede ser beneficioso administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición como se describe en la presente memoria junto con al menos una segunda sustancia farmacológica, tal como un agente anticancerígeno o un agente modificador de la respuesta inmune.

En una realización, se proporciona un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para usar en el pronóstico y/o diagnóstico junto con al menos un marcador de proliferación celular. Ejemplos no limitantes de marcadores de proliferación celular contemplados son aquellos seleccionados del grupo que consiste en Ki-67, AgNOR, colina, claspina, ciclina A, CYR61, Cdk1, histona H3, HsMCM2, IL-2, Ki-S1, Ki-S2, Ligl, MCM2, MCM6, MCM7, mitosisina, p120, PCNA, PDPK, PLK, STK1, TK-1, topoisomerasa II alfa y TPS.

En un aspecto relacionado, se proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno relacionado con PD-L1, que comprende administrar a un sujeto que necesite del mismo una cantidad eficaz de un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición como se describe en la presente memoria. En una realización más específica de dicho procedimiento, el polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición tal como se describe en la presente memoria modula la función PD-L1 *in vivo*. El experto apreciará que cualquier descripción en relación con el uso del polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición como se describe en la presente memoria para el tratamiento de una enfermedad o trastorno es igualmente relevante para el procedimiento terapéutico relacionado. En aras de la brevedad, dicha descripción no se repetirá aquí.

En una realización particular, dicho procedimiento de tratamiento, particularmente relevante para el tratamiento de cánceres relacionados con PD-L1, comprende las etapas de

- poner en contacto al sujeto con un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo que comprende un resto de predireccionamiento como se describe en la presente memoria, o con una composición que comprende dicho polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo que comprende un resto de predireccionamiento, y
- poner en contacto al sujeto con un resto de predireccionamiento complementario que comprende un radionucleido.

En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un procedimiento para detectar PD-L1, que comprende proporcionar una muestra sospechosa de contener PD-L1, poner en contacto dicha muestra con un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición como se describe en la presente memoria, y detectar la unión del polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para indicar la presencia de PD-L1 en la muestra.

En una realización, dicho procedimiento comprende, además, una etapa de lavado intermedia para eliminar el polipéptido, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición no unidos, después de poner en contacto la muestra.

En otra realización, dicho procedimiento es un procedimiento de diagnóstico o pronóstico para determinar la presencia de PD-L1 en un sujeto, el procedimiento comprende las etapas:

- a) poner en contacto al sujeto, o una muestra aislada del sujeto, con un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición como se describe en la presente memoria, y
- b) obtener un valor correspondiente a la cantidad de polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición que se unió a dicho sujeto o a dicha muestra.

En una realización, dicho procedimiento comprende, además, una etapa de lavado intermedia para eliminar el polipéptido, proteína de fusión, conjugado o composición no unidos, después de contactar con el sujeto o la muestra y antes de obtener un valor.

En una realización de este procedimiento de diagnóstico o pronóstico, dicho polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo comprende un resto de predireccionamiento como se describe en la presente memoria, y

la etapa de contacto a) del procedimiento comprende, además, poner en contacto al sujeto con un resto de predireccionamiento complementario etiquetado con una etiqueta detectable, tal como una etiqueta de radionucleido.

En una realización, dicho procedimiento comprende, además, una etapa de comparar dicho valor con una referencia. Dicha referencia puede ser por un valor numérico, un umbral o un indicador visual, por ejemplo, basado en una reacción de color. El experto apreciará que se conocen diferentes formas de comparación con una referencia en la técnica y que pueden ser adecuadas para su uso.

En una realización de tal procedimiento, dicho sujeto es un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano. En una realización, dicho procedimiento se realiza *in vivo*. En otra realización, dicho procedimiento se realiza *in vitro*.

En una realización, el procedimiento de diagnóstico o pronóstico es un procedimiento para la obtención de imágenes médicas *in vivo* como se discutió anteriormente. Tal procedimiento comprende la administración sistémica de una entidad de unión a PD-L1 como se divulga en la presente memoria (es decir, el polipéptido *per se*, o la proteína de fusión, conjugado, complejo o composición que lo contiene) a un sujeto mamífero. La entidad de unión a PD-L1 se etiqueta directa o indirectamente, con una etiqueta que comprende un radionucleido adecuado para la obtención de imágenes médicas (véase más arriba para obtener una lista de los radionucleidos contemplados). Además, el procedimiento para la obtención de imágenes médicas comprende obtener una o más imágenes de al menos una parte del cuerpo del sujeto mediante el uso de un instrumento de obtención de imágenes médicas, dicha imagen o imágenes indican la presencia del radionucleido dentro del cuerpo.

Si bien la invención se describió con referencia a varios aspectos y realizaciones ejemplares, los expertos en la técnica entenderán que pueden hacerse varios cambios y pueden sustituirse equivalentes por elementos de la misma sin apartarse del ámbito de la invención. En adición, pueden hacerse muchas modificaciones para adaptar una situación o molécula particular a las enseñanzas de la invención sin apartarse del ámbito esencial de la misma. Por lo tanto, se pretende que la invención no esté limitada a ninguna realización particular contemplada, sino que la invención incluirá todas las realizaciones que caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una lista de las secuencias de aminoácidos de ejemplos de polipéptidos de unión a PD-L1 de la presente divulgación (SEQ ID NO:1-814), así como de la cadena pesada (HC_{Lam}; SEQ ID NO:815) y la cadena ligera (LC_{Lam}; SEQ ID NO:816) del anticuerpo monoclonal de unión a PD-1 Lam y la cadena pesada (HC_{Ipi}; SEQ ID NO:817) y la cadena ligera (LC_{Ipi}; SEQ ID NO:818) del anticuerpo monoclonal de unión a CTLA-4 Ipi. En los polipéptidos de unión a PD-L1 de la presente divulgación, los motivos de unión a PD-L1 deducidos (*BM*) se extienden desde el residuo 8 hasta el residuo 36 en cada secuencia. Las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos largos de 49 residuos aminoacídicos (*BMod*) previstos para constituir el haz completo de tres hélices dentro de cada una de estas variantes Z se extienden desde el residuo 7 hasta el residuo 55.

La Figura 2 muestra la unión de dos polipéptidos de primera generación a PD-L1 humano analizados por Biacore como se describe en el Ejemplo 3. Las variantes Z (A) Z13091 (SEQ ID NO:776) y (B) Z13156 (SEQ ID NO:781) se inyectaron a concentraciones de 50 nM (negro), 5 nM (gris oscuro) y 0,5 nM (gris claro) sobre un Chip CM5 con hPD-L1 inmovilizado.

La Figura 3 muestra la ausencia de respuesta SPR contra (A) hPD-L2, (B) hB7-H3 y (C) hB7-H4, ilustrada aquí con los polipéptidos de unión a PD-L1 Z13091 (SEQ ID NO:776) y Z13156 (SEQ ID NO:781) inyectados a concentraciones de 50 nM, 5 nM y 0,5 nM.

La Figura 4 muestra espectros de dicroísmo circular (CD) de dos polipéptidos de unión a PD-L1 de primera generación. Los espectros de CD en longitudes de onda que van desde 250 hasta 195 nm recolectados a 20 °C antes (línea discontinua) y después (línea continua) de la medición de temperatura variable (VTM) se muestran para (A) Z15168-Cys (SEQ ID NO:809) y (B) Z15169-Cys (SEQ ID NO:810).

La Figura 5 muestra la unión de dos polipéptidos de segunda generación a PD-L1 humano analizados por Biacore como se describe en el Ejemplo 7. Las variantes Z (A) Z17964 (SEQ ID NO:2) y (B) Z18064 (SEQ ID NO:1) se inyectaron a concentraciones de 135 nM (negro), 45 nM (gris oscuro) y 15 nM (gris claro) sobre un chip CM5 con hPD-L1 inmovilizado.

La Figura 6 muestra espectros de dicroísmo circular (CD) de dos polipéptidos de unión a PD-L1 de segunda generación. Los espectros de CD a longitudes de onda que varían desde 250 hasta 195 nm recolectados a 20 °C antes (línea discontinua) y después (línea continua) de la medición de temperatura variable (VTM) se muestran para (A) Z18064 (SEQ ID NO:1) y (B) Z18090 (SEQ ID NO:17).

La Figura 7 es una representación esquemática del diseño de complejos de acuerdo con la divulgación, producidos como se describe en el Ejemplo 8. "Z" denota la variante Z Z15170 dirigida a PD-L1 (SEQ ID NO:814), que se fusionó genéticamente al extremo N (7A y 7B) o al extremo C (7C y 7D) de las cadenas pesadas (7A y 7D) o las ligeras (7B y 7C) del anticuerpo monoclonal anti-PD-1 Lam o el anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 Ipi mediante un enlazador (GGGGS)₃ de 15 residuos.

La Figura 8 muestra la especificidad de doble unión de los complejos analizados en un ensayo de captura por Biacore como se describe en el Ejemplo 8. (A) Z15170-HC_{Lam} y (B) Z15170-LC_{Lam} se inyectaron durante 5 minutos sobre superficies de chips inmovilizadas con PD-1, seguido por la inyección de PD-L1 a una concentración de 100 y/o 500 nM, respectivamente. (C) Z15170-HC_{Ipi} y (D) Z15170-LC_{Ipi} se inyectaron durante 5 minutos sobre superficies

de chips inmovilizadas con CTLA-4, seguido por la inyección de PD-L1 a una concentración de 100 y 500 nM, respectivamente.

La Figura 9 muestra el resultado de la inhibición de PD-L1 y CTLA-4 por complejos basados en Ipi, analizados en un ensayo de linfocitos mixtos como se describe en el Ejemplo 8. (A) Reducción en el número de células MDA-MB231 y (B) número creciente de células T CD3 + con concentraciones crecientes de los complejos basados en Ipi HC_{Ipi}-Z15170, LC_{Ipi}-Z15170, Z15170-HC_{Ipi} y Z15170-LC_{Ipi}.

La Figura 10 muestra imágenes de proyección de máxima intensidad (MIP) de PET de ratones con xenoinjerto. (A) MIP de ratones con xenoinjertos de tumor LOX (izquierda) y tumor SUDHL6 (derecha), 30-90 min después de la administración de [¹⁸F]AIF-NOTA-Z15168. (B) MIP de ratones con xenoinjertos de tumor LOX, 30-90 min después de la administración de [¹⁸F]AIF-NOTA-Z15168 (izquierda) al inicio y (derecha) después del prebloqueo con 400 µg de NOTA-Z15168.

La Figura 11 muestra los resultados de biodistribución *ex vivo* para modelos de xenoinjerto de ratón LOX y SUDHL6, como se analizó directamente después de la adquisición de datos por PET. Los resultados se muestran en unidades de (A) valor de absorción estándar (SUV) y (B) relación tumor:sangre. Las barras de error representan la desviación estándar.

La Figura 12 muestra el resultado del escaneo de todo el cuerpo de monos rhesus. MIP (sumados durante 90-180 min; imágenes invertidas a color) de monos rhesus administrados con (A) [¹⁸F]AIF-NOTA-Z15168 y (B) [¹⁸F]AIF-NOTA-Z18609. (C) Absorción promedio del marcador durante ≈ 120-180 min en diferentes órganos mostrados en las unidades de SUV. Las barras de error representan la desviación estándar.

Ejemplos

Sumario

Los siguientes ejemplos divulgan el desarrollo de nuevas moléculas de variantes Z dirigidas al ligando de muerte programada 1 humano (PD-L1), conocido, además, como homólogo de B7 humano 1 (B7-H1) y grupo de diferenciación 274 (CD274), basado en la tecnología de presentación de fagos. Los polipéptidos de unión a PD-L1 descritos en la presente memoria se secuenciaron, y sus secuencias de aminoácidos se enumeran en la Figura 1 con los identificadores de secuencia SEQ ID NO:1-808. Los ejemplos describen adicionalmente la caracterización de los polipéptidos de unión a PD-L1 y demuestran la funcionalidad *in vitro* de dichos polipéptidos.

Ejemplo 1

Selección y cribado de variantes Z de unión a PD-L1

En este ejemplo, se usó PD-L1 humano (hPD-L1) como diana en las selecciones por presentación de fagos mediante el uso de una biblioteca de fagos de variantes Z. Se secuenció el ADN de los clones seleccionados, producidos en fracciones periplásmicas de *E. coli* y ensayadas contra PD-L1 en ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas).

Materiales y procedimientos

Biotinilación de proteína diana: hPD-L1 (quimera Fc PD-L1 humano, R&D Systems, núm. de cat. 156-B7-100) se biotiniló mediante el uso de No-Weigh EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin (Thermo Scientific, núm. de cat. 21327) a un exceso molar de 10 x, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. La reacción se realizó a temperatura ambiente (RT) por 40 min. El posterior intercambio de tampón a PBS (fosfato 10 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,68 mM, pH 7,4) se realizó mediante el uso de un casete de diálisis Slide-a-lyzer (10000 MWCO, Thermo Scientific, núm. de cat. 66383) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Selección por presentación en fagos de variantes Z de unión a PD-L1: Una biblioteca de variantes aleatorias de proteína Z presentada en bacteriófago, construida en fagémido pAY02592 esencialmente como se describe en Grönwall y otros. (2007) J Biotechnol, 128:162-183, se usó para seleccionar variantes Z de unión a PD-L1. En esta biblioteca, un dominio de unión a albúmina (ABD, GA3 de la proteína G de *Streptococcus* cepa G148) se usa como pareja de fusión para las variantes Z. La biblioteca se denomina Zlib006Naive.II y tiene un tamaño de 1.5×10^{10} miembros de la biblioteca (variantes Z). Se *inocularon células de E. coli* RRIΔM15 (Rüther y otros, (1982) Nucleic Acids Res 10:5765-5772) de un stock de glicerol que contiene la biblioteca de fagémidos Zlib006Naive.II en 20 l de un medio definido libre de prolina [KH₂PO₄ 3 g/l, K₂HPO₄ 2 g/l, uracilo 0,02 g/l, YNB (Base nitrogenada de levaduras sin aminoácidos Difco™, Becton Dickinson) 6,7 g/l, monohidrato de glucosa 5,5 g/l, L-alanina 0,3 g/l, L-arginina monohidrato 0,24 g/l, L-asparagina monohidrato 0,11 g/l, L-cisteína 0,1 g/l, ácido L-glutámico 0,3 g/l, L-glutamina 0,1 g/l, glicina 0,2 g/l, L-histidina 0,05 g/l, L-isoleucina 0,1 g/l, L-leucina 0,1 g/l, L-lisina monohidrato 0,25 g/l, L-metionina 0,1 g/l, L-fenilalanina 0,2 g/l, L-serina 0,3 g/l, L-treonina 0,2 g/l, L-triptófano 0,1 g/l, L-tirosina 0,05 g/l, L-valina 0,1 g/l], suplementado con ampicilina 100 µg/ml. Los cultivos se crecieron a 37 °C en un fermentador (Belach Biotechnik, BR20). Cuando las células alcanzaron una densidad óptica a 600 nm (OD₆₀₀) de 0,75, aproximadamente 2,6 l del cultivo se infectaron mediante el uso de un exceso molar de 10 x de fago auxiliar M13K07 (New England Biolabs, núm. de cat. N0315S). Las células se incubaron durante 30 min, después de lo cual se llenó el fermentador hasta 20 l con medio de cultivo ((NH₄)₂SO₄ 2,5 g/l; extracto de levadura (Merck 1.03753.0500) 5,0 g/l; peptona (Scharlau 07-119) 25 g/l; K₂HPO₄ 2 g/l; KH₂PO₄ 3 g/l; Na₃C₆H₅O₇ · 2 H₂O 1,25 g/l; agente antiespumante Breox FMT30 0,1 ml/l) suplementado con isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido

(IPTG) 100 μ M para la inducción de la expresión y con ampicilina 50 μ g/ml, carbenicilina 12,5 μ g/ml, kanamicina 25 μ g/ml, 35 ml/l de $MgSO_4$ 1,217 M y 10 ml de una solución de elementos traza [$FeCl_3$ 129 mM; $ZnSO_4$ 36,7 mM; $CuSO_4$ 10,6 mM; $MnSO_4$ 78,1 mM; $CaCl_2$ 94,1 mM, disuelto en HCl 1,2 M]. Se inició un cultivo de lote alimentado con glucosa limitada donde se introdujo una solución de glucosa de 600 g/l al reactor (15 g/h en el inicio, 40 g/h al final de la fermentación después de 17 h). El pH se controló a 7 a través de la adición automática de NH_4OH 25 %, se suplementó con aire (10 l/min), y el agitador se ajustó para mantener el nivel de oxígeno disuelto por encima del 30 %. Las células en el cultivo se eliminaron por filtración de flujo tangencial.

Las partículas de fago se precipitaron del sobrenadante dos veces en PEG/NaCl (polietilenglicol/cloruro de sodio), se filtraron y disolvieron en PBS y glicerol como se describe en Grönwall y *otros*, *supra*. Los stocks de fagos se almacenaron a -80 °C antes de su uso.

Las selecciones contra hPD-L1 biotinilado se realizaron en cuatro ciclos inicialmente divididos en dos pistas diferentes (1 y 2). A medida que avanzaba la selección, las pistas se dividieron de acuerdo con la concentración de la diana y el número y/o el tiempo de lavados para finalmente terminar en nueve pistas en el ciclo 4. Más precisamente, la primera pista (1) se dividió del segundo al cuarto ciclos, lo que resultó en un total de dos pistas (1-1 a 1-2) en el ciclo 2, cuatro pistas (1-1-1 a 1-2-2) en el ciclo 3 y seis pistas (1-1-1-1 a 1-2-2-1) en el ciclo 4. La segunda pista (2) se dividió del tercero al cuarto ciclo, lo que resultó en un total de dos pistas (2-1-1 a 2-1-2) en el ciclo 3, tres pistas (2-1-1-1 a 2-1-2-1) en el ciclo 4. En la pista 1 con descendientes, se usaron Dynabeads® M-280 Streptavidin (cuentas SA, Invitrogen, núm. de cat. 11206D) para atrapar los complejos variantes Z:hPD-L1. En la pista 2, en su lugar se usaron Dynabeads® Protein A (cuentas SPA, Invitrogen, núm. de cat. 10002D) para atrapar los complejos variantes Z:hPD-L1 mediante la unión a la parte Fc de la proteína quimérica Fc hPD-L1.

La preparación del stock de fagos, el procedimiento de selección y la amplificación del fago entre ciclos de selección se realizaron esencialmente como se describe para la selección frente a otra diana biotinilada en el documento núm. WO2009/077175 con la siguiente excepción: el tampón de selección consistió en PBS suplementado con suero fetal bovino al 10 % (FBS, Gibco, núm. de cat. 10108-165) y Tween20 al 0,1 % (Acros Organics, núm. de cat. 233362500).

Para reducir la cantidad de unidores de fondo, se realizó una preselección en cada ciclo. En la preselección, se usaron los mismos tipos de cuentas que durante la selección, es decir, cuentas SA en la pista 1 y cuentas SPA en la pista 2. En todas las pistas de los ciclos 1-4, las preselecciones se realizaron mediante el uso de cuentas SA o SPA revestidas con IgG-Fc humano biotinilado (Jackson ImmunoResearch Lab, núm. de cat. 009-060-008). Además, en el ciclo 1, pista 1, la preselección se realizó mediante el uso de cuentas SA revestidas con una mezcla de hPD-L2 (quimera PD-L2 Fc humana; R&D Systems, núm. de cat. 1224-PL-100), hB7-H3 (quimera B7-H3 Fc humana; R&D Systems, núm. de cat. 1027-B3-100), hB7-H4 (B7-H4 humana; R&D Systems, núm. de cat. 6576-B7-50), biotiniladas previamente como se describe para hPD-L1. En el ciclo 1, pista 2, la preselección se realizó mediante el uso de cuentas SPA revestidas con una mezcla de PD-L2 biotinilada y B7-H3 biotinilada. Durante la preselección, el stock de fagos se incubó con cuentas revestidas de extremo a extremo durante 30-90 min a RT. Todos los tubos y cuentas usados en las preselecciones o selección se bloquearon previamente con PBS suplementado con albúmina de suero bovino al 3 % (BSA, Sigma A3059-100G) y Tween20 al 0,1 %. La selección se realizó en solución a RT y el tiempo de selección fue de aproximadamente 120 min seguido de lavado con PBS + Tween20 al 0,1 % y de la captura de los complejos fagos diana en cuentas SA o cuentas SPA mediante el uso de 1 mg de cuentas por 1,6 u 8,5 μ g de hPD-L1 biotinilado, respectivamente.

Para la amplificación de las partículas de fago entre el ciclo de selección 1 y 2, se usaron células de *E. coli* cepa ER2738 (Lucigen, Middleton, WI, EE. UU.) para la infección y se crecieron en medio suplementado con tetraciclina 20 μ g/ml. Se permitió un exceso de 5 x del fago auxiliar M13K07 en comparación con las bacterias para infectar las bacterias en la fase logarítmica.

Tabla 2: Selección frente a quimera hPD-L1 Fc biotinilada

Ciclo	Pista de selección	Stock de fagos de la biblioteca o pista de selección	Proteínas usadas en la preselección	Conc. de la diana (nM)	Número de lavados	Duración del último lavado (h)
1	1	Zlib006Naive.II	IgG-Fc, hPD-L2, hB7-H3, hB7-H4	100	2	
1	2	Zlib006Naive.II	IgG-Fc, hPD-L2, hB7-H3	100	2	
2	1-1	1	IgG-Fc	66	4	
2	1-2	1	IgG-Fc	10	4	
2	2-1	2	IgG-Fc	66	4	
3	1-1-1	1-1	IgG-Fc	44	6	
3	1-1-2	1-1	IgG-Fc	10	6	

	Ciclo	Pista de selección	Stock de fagos de la biblioteca o pista de selección	Proteínas usadas en la preselección	Conc. de la diana (nM)	Número de lavados	Duración del último lavado (h)
5	3	1-2-1	1-2	IgG-Fc	1	6	
	3	1-2-2	1-2	IgG-Fc	0,5	10	
	3	2-1-1	2-1	IgG-Fc	44	6	
10	3	2-1-2	2-1	IgG-Fc	10	6	
	4	1-1-1-1	1-1-1	IgG-Fc	30	10	
	4	1-1-1-2	1-1-1	IgG-Fc	10	31	1
15	4	1-1-2-1	1-1-2	IgG-Fc	10	31	15
	4	1-2-1-1	1-2-1	IgG-Fc	0,5	10	
	4	1-2-1-2	1-2-1	IgG-Fc	0,2	31	64 [4 °C]
20	4	1-2-2-1	1-2-2	64 [4 °C]	0,05	31	15
	4	2-1-1-1	2-1-1	IgG-Fc	30	10	
	4	2-1-1-2	2-1-1	IgG-Fc	10	31	1
25	4	2-1-2-1	2-1-2	IgG-Fc	10	31	15

La amplificación de las partículas de fago entre los ciclos de selección 2 y 4 se realizó mediante la infección de bacterias en solución como sigue. Después de la infección de *E. coli* ER2738 en la fase logarítmica con partículas de fago, se adicionó TSB suplementado con glucosa al 2 %, tetraciclina 10 µg/ml y ampicilina 100 µg/ml, seguido de incubación con rotación por 30 minutos a 37 °C. Posteriormente, las bacterias se infectaron con fago auxiliar M13K07 en exceso de 5 x. Las bacterias infectadas se sedimentaron por centrifugación, se resuspendieron en medio TSB-YE suplementado con IPTG 100 µM, kanamicina 25 µg/ml y ampicilina 100 µg/ml, y se crecieron durante la noche a 30 °C. Los cultivos crecidos durante la noche se centrifugaron, y las partículas de fago en el sobrenadante se precipitaron dos veces con tampón PEG/NaCl. Finalmente, las partículas de fago se resuspendieron en el tampón de selección antes de ingresar al siguiente ciclo de selección.

En el ciclo de selección final, las bacterias en fase logarítmica se infectaron con eluato y se diluyeron antes de extenderse sobre placas TBAB (30 g/l de base de agar sangre con triptosa, Oxoid, núm. de cat. CMO233B) suplementado con ampicilina 0,2 g/l para formar una sola colonia para usarse en el cribado por ELISA.

En la Tabla 2 se muestra una descripción general de la estrategia de selección, que describe una mayor rigurosidad en los ciclos posteriores, mediante el uso de una concentración de la diana reducida y un mayor número de lavados. Los lavados se realizaron por 1 minuto, si no se indica nada más en la Tabla 2, mediante el uso de PBST al 0,1 % (PBS suplementado con Tween-20 al 0,1 %) y la elución se realizó como se describe en el documento núm. WO2009/077175.

Producción de variantes Z para ELISA: Las variantes Z se produjeron mediante la inoculación de colonias individuales de las selecciones en 1 ml de medio TSB-YE suplementado con ampicilina 100 µg/ml e IPTG 1 mM en placas de pocillos profundos (Nunc, núm. de cat. 278752). Las placas se incubaron con rotación por 24 h a 37 °C. Las células se sedimentaron por centrifugación, se resuspendieron en 200 µl de PBST al 0,05 % y se congelaron a -80 °C para liberar la fracción periplásmica de las células. Las muestras congeladas se descongelaron en un baño de agua y el procedimiento de congelación-descongelación se repitió ocho veces. Se adicionaron 600 µl de PBST al 0,05 % a las muestras descongeladas y las células se sedimentaron por centrifugación.

El sobrenadante final del extracto periplásmico contenía las variantes Z como fusiones a ABD, expresadas como AQHDEALE-[Z#####]-VDYV-[ABD]-YVPG (Grönwall y otros, *supra*). Z##### se refiere a variantes Z de 58 residuos aminoácidos, individuales.

Cribado por ELISA de variantes Z: La unión de las variantes Z a hPD-L1 se analizó en ensayos ELISA. Se revistieron placas ELISA de 96 pocillos de área media (Costar, núm. de cat. 3690) a 4 °C durante la noche con 2 µg/ml de un anticuerpo de cabra anti-ABD (producido internamente) diluido en tampón de revestimiento (sodio carbonato 50 mM, pH 9,6; Sigma, núm. de cat. C3041). La solución de anticuerpo se vertió y los pocillos se lavaron en agua y se bloquearon con 100 µl de PBSC (PBS suplementado con caseína al 0,5 %; Sigma, núm. de cat. C8654) durante 1 a 3 h a RT. La solución de bloqueo se desechó y se adicionaron a los pocillos 50 µl de soluciones periplásmicas diluidas 1:1 con PBST al 0,05 %, y se incubaron durante 1,5 a 2,5 h a RT bajo agitación lenta. Como control en blanco, se adicionó PBST al 0,05 % en lugar de una muestra periplásmica. Los sobrenadantes se eliminaron y los pocillos se lavaron 4 veces con

PBST al 0,05 %. Después, se adicionaron a cada pocillo 50 µl de hPD-L1 biotinilado a una concentración de 0,32 nM en PBSC. Las placas se incubaron por 1 hora a RT seguido de lavados como se describió anteriormente. Se adicionó HRP conjugado con estreptavidina (Thermo Scientific, núm. de cat. N100) diluido 1:30.000 en PBSC, a los pocillos y las placas se incubaron durante aproximadamente 1 h. Después de lavar como se describió anteriormente, se adicionaron a los pocillos 50 µl de sustrato ImmunoPure TMB (Thermo Scientific, núm. de cat. 34021) y las placas se trataron de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. La absorbancia a 450 nm se midió mediante el uso de un lector de placas multipocillos, Victor³ (Perkin Elmer).

Secuenciación: En paralelo con el cribado por ELISA, se secuenciaron todos los clones. Los fragmentos de PCR se amplificaron a partir de colonias individuales, se secuenciaron y analizaron esencialmente como se describe en el documento núm. WO2009/077175.

Análisis de EC50 de variantes Z: Una selección de variantes Z de unión a PD-L1 se sometió a un análisis de la respuesta frente a una serie de diluciones de hPD-L1 biotinilado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente. Las variantes Z se diluyeron 1:1 en PBST al 0,05 %. Se adicionó hPD-L1 biotinilado a una concentración de 40 nM y se diluyó paso a paso 1:4 hasta 32 pM. Como control de fondo, todas las variantes Z se analizaron, además, sin adicionar proteína diana. Se incluyeron muestras de periplasma que contenían la variante Z de unión a PD-L1 Z13112 (SEQ ID.NO:777) en cada placa y se analizaron como control positivo. El periplasma que contiene el resto ABD solo se usó como control negativo. En el mismo ensayo, la especificidad de las variantes Z se ensayó mediante la incubación de muestras de periplasma con las cuatro proteínas de control biotiniladas diferentes hPD-L2, hB7-H3, hB7-H4 e IgGFc, respectivamente, adicionadas a una concentración de 8 nM. Los datos se analizaron mediante el uso de GraphPad Prism 5 y regresión no lineal, y se calcularon los valores de EC50 (la concentración efectiva máxima media).

Resultados

Selección por presentación en fagos de variantes Z de unión a PD-L1: Se obtuvieron clones individuales después de cuatro ciclos de selecciones por presentación en fagos contra hPD-L1 biotinilado.

Cribado por ELISA de variantes Z: Los clones obtenidos después de cuatro ciclos de selección se produjeron en placas de 96 pocillos y se cribaron para determinar la actividad de unión a hPD-L1 en ELISA. Se encontró que varias variantes Z únicas daban una respuesta de 0,3 AU o más (correspondiente a al menos 3 x el control en blanco) contra hPD-L1 a una concentración de 0,32 nM. La respuesta promedio de los controles en blanco fue de 0,067 AU.

Secuenciación: La secuenciación se realizó para los clones obtenidos después de cuatro ciclos de selección. Cada variante recibió un número de identificación único #####, y las variantes individuales se denominan Z#####. Las secuencias de aminoácidos de las variantes Z de 58 residuos aminoácidos de longitud se enumeran en la Figura 1 y en el listado de secuencias como SEQ ID NO:774-808. Los motivos de unión a PD-L1 deducidos se extienden desde el residuo 8 hasta el residuo 36 en cada secuencia. Las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos de 49 residuos aminoácidos de largo predichos para constituir el haz completo de tres hélices dentro de cada una de estas variantes Z se extienden desde el residuo 7 hasta el residuo 55.

Análisis de EC50 de variantes Z: Se seleccionó un subconjunto de variantes Z que tenían los valores de ELISA más altos en el experimento de cribado por ELISA descrito anteriormente y se sometió a una titulación de la diana en formato ELISA. Las muestras de periplasma se incubaron con una dilución en serie de hPD-L1 biotinilado. Una muestra de periplasma que contenía Z13112 (SEQ ID NO:777), confirmada para unirse a PD-L1 en el cribado por ELISA, se seleccionó como control positivo y se usó para normalizar diferentes placas entre sí. Se analizaron los valores obtenidos y se calcularon sus respectivos valores de EC50 (Tabla 3).

No se detectó una unión significativa a ninguna de las proteínas de control incluidas de la familia B7 (hPD-L2, hB7-H3 y hB7-H4), ni a la proteína de control IgGFc (incluida aquí porque se usaron proteínas quiméricas Fc en la selección y cribado). Estos resultados indican que las variantes Z seleccionadas son específicas de PD-L1.

Tabla 3: Valores de EC50 calculados a partir del análisis de titulación por ELISA

Variante Z	SEQ ID NO:	EC50 (M)	Variante Z	SEQ ID NO:	EC50 (M)
Z13080	774	$2,8 \times 10^{-10}$	Z13164	783	$2,2 \times 10^{-10}$
Z13088	775	$3,8 \times 10^{-10}$	Z13165	784	$2,4 \times 10^{-10}$
Z13091	776	$2,2 \times 10^{-10}$	Z13169	785	$1,5 \times 10^{-10}$
Z13104	788	$4,1 \times 10^{-10}$	Z13186	792	$4,7 \times 10^{-10}$
Z13112	777	$2,2 \times 10^{-10}$	Z13190	793	$2,6 \times 10^{-10}$
Z13115	789	$4,0 \times 10^{-10}$	Z13198	786	$1,6 \times 10^{-10}$
Z13117	790	$2,9 \times 10^{-10}$	Z13210	794	$3,5 \times 10^{-10}$
Z13134	791	$4,5 \times 10^{-10}$	Z13304	787	$3,2 \times 10^{-10}$
Z13147	779	$2,8 \times 10^{-10}$	Z13368	795	$4,8 \times 10^{-10}$
Z13154	780	$1,1 \times 10^{-10}$	Z13447	796	$2,9 \times 10^{-10}$
Z13158	782	$2,5 \times 10^{-10}$			

Ejemplo 2

Subclonación y producción de un subconjunto de variantes Z de unión a PD-L1 primarias

Materiales y procedimientos

Subclonación de variantes Z con una etiqueta His₆: El ADN de 14 variantes Z de unión a PD-L1, Z13080 (SEQ ID NO:774), Z13088 (SEQ ID NO:775), Z13091 (SEQ ID NO:776), Z13112 (SEQ ID NO:777), Z13120 (SEQ ID NO:778), Z13147 (SEQ ID NO:779), Z13154 (SEQ ID NO:780), Z13156 (SEQ ID NO:781), Z13158 (SEQ ID NO:782), Z13164 (SEQ ID NO:783), Z13165 (SEQ ID NO:784), Z13169 (SEQ ID NO:785), Z13198 (SEQ ID NO:786) y Z13304 (SEQ ID NO:787) se amplificaron del vector de biblioteca pAY02592. Una estrategia de subclonación para la construcción de moléculas de variantes Z monoméricas con etiqueta His₆ N-terminal se aplicó mediante el uso de técnicas estándar de biología molecular (esencialmente como se describe en detalle en el documento núm. WO2009/077175 para variantes Z que se unen a otra diana). Los fragmentos del gen Z se subclonaron en el vector de expresión pAY01448 lo que resultó en la secuencia codificada MGSSHHHHHHLQ-[Z#####]-VD.

Subclonación de variantes Z con una Cys en el C terminal: Se mutaron dos variantes Z, Z13091 (SEQ ID NO:776) y Z13156 (SEQ ID NO:781) para comenzar con los aminoácidos N terminales AE en lugar de VD y se subclonaron adicionalmente con la adición en el C terminal de los aminoácidos VDC (que incorporan una cisteína única en el polipéptido) mediante el uso de técnicas estándar de biología molecular. Las secuencias de codificación resultantes se denominan Z15168-Cys (SEQ ID NO:809) y Z15169-Cys (SEQ ID NO:810), respectivamente.

Cultivo: Las células de *E. coli* T7E2 (GeneBridges) se transformaron con plásmidos que contenían los fragmentos de genes de cada variante Z de unión a PD-L1 respectiva y se cultivaron a 37 °C en 940 ml de medio TSB-YE suplementado con 50 µg/ml de kanamicina. Para inducir la expresión de proteínas, se adicionó IPTG a una concentración final de 0,2 mM a OD₆₀₀ = 2 y el cultivo se incubó a 37 °C por otras 5 h. Las células se cosecharon por centrifugación.

Purificación de variantes Z de unión de PD-L1 con una etiqueta His₆: Se resuspendieron aproximadamente 1-2 g de cada sedimento celular en 30 ml de tampón de unión (fosfato de sodio 20 mM, NaCl 0,5 M, imidazol 20 mM, pH 7,4) suplementado con Benzonase® (Merck, núm. de cat. 1.01654.0001) a una concentración de 15 U/ml. Después de la disrupción celular por sonicación, los depósitos celulares se eliminaron por centrifugación y cada sobrenadante se aplicó en una columna His GraviTrap IMAC de 1 ml (GE Healthcare, núm. de cat. 11-0033-99). Los contaminantes se eliminaron mediante el lavado con tampón de lavado (fosfato de sodio 20 mM, NaCl 0,5 M, imidazol 60 mM, pH 7,4) y las variantes Z de unión a PD-L1 se eluyeron posteriormente con tampón de elución (fosfato de sodio 20 mM, NaCl 0,5 M, imidazol 500 mM, pH 7,4). Después de la purificación por IMAC, el tampón de la proteína se intercambió a PBS mediante el uso de columnas PD-10 (GE Healthcare, núm. de cat. 17-0851-01).

Purificación de las variantes Z de unión a PD-L1 con una Cys en el C terminal: El sedimento celular respectivo se resuspendió en Tris-HCl 20 mM, pH 8 (10 ml de tampón/g de sedimento celular) y se lisó por tratamiento térmico en un baño de agua a 90 °C por 10 minutos, seguido de enfriamiento en hielo hasta aproximadamente 20 °C. Se adicionó Benzonase® (1 µl/g de sedimento celular) y cada lisado celular se incubó a RT por 30 minutos, antes de eliminar los depósitos celulares por centrifugación. Para la reducción de disulfuros, se adicionó ditioneitol (DTT; Acros organics, núm. de cat. 165680250) a una concentración final de 20 mM seguido de incubación a RT por 1 h. La purificación se realizó mediante intercambio aniónico seguido de cromatografía de fase inversa (RPC). El intercambio de tampón a

HEPES 20 mM, EDTA 1 mM, pH 7,2 se llevó a cabo mediante el uso de columnas HiPrep 26/10 (GE Healthcare, núm. de cat. 17-5087-01). Finalmente, cada variante Z se purificó en columnas rojas EndoTrap® (Hyglos, núm. de cat. 321063) para asegurar un bajo contenido de endotoxina.

Para cada proteína purificada por cualquier procedimiento descrito anteriormente, la concentración se determinó mediante la medición de la absorbancia a 280 nm, mediante el uso de un espectrofotómetro NanoDrop® ND-1000 y el coeficiente de extinción de la proteína. La pureza se analizó mediante SDS-PAGE teñida con azul de Coomassie y se confirmó la identidad de cada variante Z purificada mediante el uso de análisis por HPLC-MS (HPLC-MS 1100; Agilent Technologies).

Resultados

Cultivo y purificación: Las variantes Z de unión a PD-L1 con una etiqueta His₆ o Cys C-terminal se expresaron como productos génicos solubles en *E. coli*. El análisis por SDS-PAGE de cada preparación final de proteínas mostró que éstas contenían predominantemente la variante Z de unión a PD-L1. La identidad correcta y el peso molecular de cada variante Z se confirmaron mediante análisis por HPLC-MS.

Ejemplo 3

Caracterización de variantes Z de unión a PD-L1 primarias

En este ejemplo, un subconjunto de variantes Z se caracterizó en términos de estabilidad y propiedades de unión *in vitro*. La especificidad y afinidad por el PD-L1 humano de las variantes Z se analizaron mediante SPR y la unión a las células que expresan PD-L1 se analizó mediante el uso de Clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS). Además, se investigó la capacidad de las variantes Z para bloquear la unión de PD-L1 a su receptor PD1 mediante el uso de AlphaLISA.

Materiales y procedimientos

Análisis de especificidad y cinética por Biacore: Se determinaron las constantes cinéticas (k_a y k_d) y las afinidades (K_D) para hPD-L1 para 14 variantes Z etiquetadas con His₆ con un instrumento Biacore 2000 (GE Healthcare). Algunas de las variantes Z se analizaron, además, para determinar la unión contra las proteínas relacionadas con la secuencia hPD-L2, hB7-H3, hB7-H4 y mPD-L1 (Quimera PD-L1 Fc de ratón, R&D Systems, núm. de cat. 1019-B7).

hPD-L1, hPD-L2, hB7-H3, hB7-H4 y mPD-L1 se inmovilizaron en celdas de flujo separadas en la capa de dextrano carboxilado de diferentes superficies de chips CM5 (GE Healthcare, núm. de cat. BR100012). La inmovilización se realizó mediante el uso de química de acoplamiento de amina de acuerdo con el protocolo del fabricante y mediante el uso de HBS-EP como tampón en corrida (HEPES 0,01 M pH 7,4, NaCl 0,15 M, EDTA 3 mM, 0,005 % v/v tensioactivo P20, GE Healthcare, núm. de cat. BR100188). Los niveles de inmovilización del ligando en las superficies fueron 468-894 RU para hPD-L1, 537-742 RU para hPD-L2, 383 RU para hB7-H3, 538-659 RU para hB7-H4 y 482 RU para mPD-L1. Se activó y desactivó una superficie de celda de flujo en cada chip para usar como blanco durante las inyecciones de analito. En el experimento cinético, se usó HBS-EP como tampón de corrida y el caudal fue de 50 µl/min. Los analitos, es decir, las variantes Z, se diluyeron cada uno en tampón HBS-EP dentro de un intervalo de concentración de 1.000 a 0,01 nM y se inyectaron por 5 min, seguido de la disociación en tampón de corrida por 15-25 min. Después de la disociación, las superficies se regeneraron con una o dos inyecciones de SDS al 0,1 %. Las constantes cinéticas se calcularon a partir de los sensorgramas mediante el uso del modelo Langmuir 1:1 del software BiaEvaluation 4.1 (GE Healthcare).

Ensayo de bloqueo por AlphaLISA: Se analizó el potencial de las variantes Z para inhibir la unión de PD-L1 a PD-1 mediante AlphaLISA y se registró en un lector multiplaca EnSpire 2300 (Perkin Elmer). La hPD-1 (quimera PD-1 Fc humana; R&D Systems, núm. de cat. 1086-PD-050) se inmovilizó sobre cuentas aceptoras de AlphaLISA (Perkin Elmer, núm. de cat. 6772002) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Se prepararon diluciones en serie paso a paso 1:3 de variantes Z etiquetadas con His₆ a concentraciones finales de 250 nM a 12 pM en una placa 384 (Perkin Elmer, núm. de cat. 6005350) y se incubaron durante 1 h con hPD-L1 biotinilado 10 nM en tampón de AlphaLISA (Perkin Elmer, núm. de cat. AL000F). Se adicionaron cuentas aceptoras revestidas con hPD-1 a una concentración final de 10 µg/ml y se incubaron por 1 h. Finalmente, se adicionaron cuentas donantes revestidas con estreptavidina (Perkin Elmer, núm. de cat. 6772002) a una concentración final de 40 µg/ml y se incubaron por 30 minutos. Todas las incubaciones se realizaron a RT en la oscuridad. La placa se analizó en el instrumento EnSpire y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante el uso de GraphPad Prism 5.

Análisis de unión a células por FACS: El potencial de las variantes Z para unirse a las células que expresan PD-L1 se investigó mediante el uso de la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS). Las células THP-1, cultivadas en RPMI (Lonza, núm. de cat. BE12-702F) que contenía FBS al 10 %, se estimularon con IFNγ 10 ng/ml (R&D Systems, núm. de cat. 285-IF-100) durante la noche lo que resultó en una regulación positiva de PD-L1. Se pipetearon 150.000 células estimuladas y no estimuladas por pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en v (Nunc, núm. de cat. 277143) y las células en la placa se sedimentaron posteriormente a 400g por 3 min a RT. Los

sobrenadantes se eliminaron y las células se resuspendieron en 100 µl de PBS más FBS al 2,5 % (tampón de tinción) que contenía 10 µl/ml de las diferentes variantes Z etiquetadas con His. Se usó un anticuerpo anti-PD-L1 de ratón (R&D Systems, núm. de cat. MAB1561) a 1 µg/ml como control positivo. Las células incubadas con tampón solo se usaron como controles negativos. Las células se incubaron por 1 hora a 8 °C en la oscuridad, se lavaron dos veces con 100 µl de tampón de tinción y se resuspendieron en 100 µl de tampón de tinción que contenía un anticuerpo anti-Z de cabra (producido en casa) a una concentración de 5 µg/ml. Las células teñidas con el control positivo se trataron solo con tampón. Las células se incubaron por 1 hora a 8 °C en la oscuridad, se lavaron dos veces con 100 µl de tampón de tinción y se resuspendieron en 100 µl de tampón de tinción que contenía un anticuerpo anti IgG de cabra de pollo Alexa Fluor 647 (Life technologies, núm. de cat. A21469) o un anticuerpo anti IgG de ratón de cabra Alexa Fluor 647 (Life technologies núm. de cat. A21236). Las células se incubaron nuevamente por 1 hora a 8 °C en la oscuridad, se lavaron dos veces con 100 µl de tampón de tinción y se resuspendieron en 200 µl de tampón de tinción. Los datos de 10.000 células se obtuvieron mediante el uso de un FACS Calibur (Beckman Coulter) y los datos se analizaron mediante el uso del software Flowing 2.5.0 (Universidad de Turku). La intensidad de fluorescencia media (MFI) se usó como lectura de la capacidad de unión.

Análisis de espectroscopía de dicroísmo circular (CD): Dos variantes Z purificadas con una cisteína C terminal, Z15168-Cys (SEQ ID NO:809) y Z15169-Cys (SEQ ID NO:810), se diluyeron a 0,5 mg/ml en HEPES 20 mM, EDTA 1 mM, pH 7,2. Para cada variante Z diluida, se obtuvo un espectro de CD a 250-195 nm a 20 °C. En adición, se realizó una medición a temperatura variable (VTM) para determinar la temperatura de fusión (T_m). En la VTM, la absorbancia se midió a 221 nm mientras que la temperatura se elevó de 20 a 90 °C, con una pendiente de temperatura de 5 °C/min. Se obtuvo un nuevo espectro de CD a 20 °C después del procedimiento de calentamiento para estudiar la capacidad de replegamiento de las variantes Z. Las mediciones de CD se realizaron en un espectropolarímetro Jasco J-810 (Jasco Scandinavia AB) mediante el uso de una celda con una longitud de trayectoria óptica de 1 mm.

Resultados

Análisis de especificidad y cinética por Biacore: Las interacciones de 14 variantes Z de unión a PD-L1 etiquetadas con His₆ con hPD-L1 se analizaron en un instrumento Biacore mediante la inyección de diversas concentraciones de las variantes Z sobre una superficie que contenía hPD-L1 inmovilizada. Todas las variantes Z ensayadas mostraron unión a hPD-L1. Un sumario de los parámetros cinéticos (K_D, k_a y k_d) para la unión de las variantes Z a hPD-L1 obtenidos mediante el uso de un modelo de interacción 1:1 se proporciona en la Tabla 4. Las curvas resultantes típicas, donde se restaron las respuestas de una superficie en blanco, se muestran en la Figura 2 para dos variantes Z seleccionadas, Z13091 (SEQ ID NO:776) y Z13156 (SEQ ID NO:781).

Tabla 4: Parámetros cinéticos para la unión de variantes Z a hPD-L1

Variante Z	SEQ ID NO:	hPD-L1		
		k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	K _D (M)
Z13080	774	1,4 x 10 ⁶	9,2 x 10 ⁻³	6,6 x 10 ⁻⁹
Z13088	775	1,4 x 10 ⁶	3,7 x 10 ⁻³	2,6 x 10 ⁻⁹
Z13091	776	3,1 x 10 ⁶	1,4 x 10 ⁻³	4,6 x 10 ⁻¹⁰
Z13112	777	6,1 x 10 ⁵	1,5 x 10 ⁻³	2,5 x 10 ⁻⁹
Z13120	778	2,0 x 10 ⁶	1,2 x 10 ⁻²	6,0 x 10 ⁻⁹
Z13147	779	1,0 x 10 ⁶	1,7 x 10 ⁻³	1,6 x 10 ⁻⁹
Z13154	780	2,3 x 10 ⁶	3,1 x 10 ⁻³	1,4 x 10 ⁻⁹
Z13156	781	1,7 x 10 ⁶	2,5 x 10 ⁻³	1,5 x 10 ⁻⁹
Z13158	782	6,7 x 10 ⁵	5,6 x 10 ⁻³	8,3 x 10 ⁻⁹
Z13164	783	7,9 x 10 ⁵	8,7 x 10 ⁻³	1,1 x 10 ⁻⁸
Z13165	784	2,0 x 10 ⁶	1,3 x 10 ⁻³	6,4 x 10 ⁻¹⁰
Z13169	785	2,4 x 10 ⁶	3,5 x 10 ⁻³	1,5 x 10 ⁻⁹
Z13198	786	5,8 x 10 ⁶	5,6 x 10 ⁻³	9,7 x 10 ⁻¹⁰
Z13304	787	1,6 x 10 ⁶	6,4 x 10 ⁻³	4,1 x 10 ⁻⁹

Se ensayó, además, la unión de un subconjunto de las variantes Z contra cuatro proteínas inmovilizadas, relacionadas con la secuencia: hPD-L2, hB7-H3, hB7-H4 y mPD-L1. No se detectó unión contra hPD-L2, hB7-H3, hB7-H4 o mPD-L1 a concentraciones de las variantes Z de hasta 50 nM. Cuando se inyectó 1.000 nM de algunas variantes Z seleccionadas (Z13088, Z13091, Z13112, Z13147, Z13154, Z13156, Z13165, Z13169, Z13198) se observó alguna respuesta contra B7-H4 para Z13156 y Z13165. El resultado del análisis de especificidad de unión se resume en la

Tabla 5. Las trazas típicas que no interactúan del análisis por SPR contra hPD-L2, hB7-H3 y hB7-H4 se muestran en la Figura 3.

Tabla 5: Especificidad de unión contra mPD-L1, hPD-L2, hB7-H3 y hB7-H4

Variante Z	SEQ ID NO:	mPD-L1	hPD-L2	hB7-H3	hB7-H4
Z13080	774	n.a.	n.d.	n.d.	n.a.
Z13088	775	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Z13091	776	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Z13112	777	n.a.	n.d.	n.a.	n.d.
Z13120	778	n.a.	n.d.	n.d.	n.a.
Z13147	779	n.d.	n.d.	n.a.	n.d.
Z13154	780	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Z13156	781	n.d.	n.d.	n.d.	$K_D > 5 \mu M$
Z13158	782	n.a.	n.d.	n.d.	n.a.
Z13164	783	n.a.	n.d.	n.d.	n.a.
Z13165	784	n.d.	n.d.	n.d.	$K_D > 5 \mu M$
Z13169	785	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Z13198	786	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Z13304	787	n.a.	n.d.	n.a.	n.d.
n.a. no ensayado; n.d. ninguna unión detectada					

Ensayo de bloqueo por AlphaLISA: La capacidad de 14 variantes Z etiquetadas con His₆ para inhibir la unión de hPD-L1 a hPD-1 se ensayó en un ensayo de bloqueo por AlphaLISA. Las diluciones en serie de las variantes Z se incubaron con hPD-L1 biotinilado y la capacidad de bloqueo de cada variante respectiva se midió después de la adición de cuentas aceptoras revestidas con hPD-1 y posteriormente cuentas donantes revestidas con estreptavidina. La inhibición podría medirse como una disminución en los recuentos de AlphaLISA para variantes Z positivas. Los valores calculados de IC₅₀ para las 14 variantes que se demostraron que bloquean la unión de PD-L1 a PD-1 en este ensayo se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Valores de IC₅₀ para variantes Z que inhiben la unión de PD-L1 a PD-1

Variante Z	SEQ ID NO:	IC ₅₀ (M)
Z13080	774	$2,7 \times 10^{-9}$
Z13088	775	$8,8 \times 10^{-10}$
Z13091	776	$6,9 \times 10^{-9}$
Z13112	777	$3,9 \times 10^{-9}$
Z13120	778	$4,2 \times 10^{-9}$
Z13147	779	$5,6 \times 10^{-9}$
Z13154	780	$1,1 \times 10^{-9}$
Z13156	781	$1,4 \times 10^{-9}$
Z13158	782	$2,4 \times 10^{-9}$
Z13164	783	$2,3 \times 10^{-9}$
Z13165	784	$1,3 \times 10^{-9}$
Z13169	785	$2,2 \times 10^{-9}$
Z13198	786	$1,3 \times 10^{-9}$
Z13304	787	$4,2 \times 10^{-8}$

Tabla 7: MFI normalizada para la unión de variantes Z a células THP-1

Variante Z	SEQ ID NO:	MFI (normalizado)
Z13080	774	1,06
Z13088	775	1,00
Z13091	776	1,00
Z13112	777	0,76
Z13120	778	0,71
Z13147	779	0,56
Z13154	780	1,04
Z13156	781	1,09
Z13158	782	0,91
Z13164	783	0,81
Z13165	784	1,24
Z13169	785	0,91
Z13198	786	0,89
Z13304	787	0,75
Anticuerpo anti-PD-L1	-	0,40

Análisis de unión a células por FACS: Este experimento confirmó la unión de las variantes Z específicas de PD-L1 a las células que expresan PD-L1. Las células THP-1 estimuladas con IFN γ durante la noche, lo que aumenta la expresión de PD-L1, se tiñeron con 10 μ g/ml de cada una de las variantes Z etiquetadas con His $_6$. Los análisis se realizaron en dos ocasiones diferentes y los valores de MFI, normalizados frente a Z13091 incluidos en ambos ensayos, se presentan en la Tabla 7.

Análisis de CD: Los espectros de CD determinados para dos variantes Z de unión de PD-L1 seleccionadas con una cisteína C terminal, Z15168-Cys (SEQ ID NO:809) y Z15169-Cys (SEQ ID NO:810) mostraron que ambas variantes tenían una estructura α -helicoidal a 20 °C basada en los mínimos típicos a 208 y 222 nm. Se observó plegamiento reversible para ambas variantes Z cuando se superpusieron espectros medidos antes y después de calentar a 90 °C (Figura 4). Se espera que la señal ruidosa observada en la región UV lejana resulte de los efectos del tampón (HEPES, que se usó como tampón de análisis, absorbe fuertemente a 200 nM y menos). Las temperaturas de fusión (T_m) se determinaron a 50 °C y 58 °C para Z15168-Cys y Z15169-Cys, respectivamente (Tabla 8).

Tabla 8: Temperaturas de fusión (T_m)

Variante Z	SEQ ID NO:	T_m (°C)
Z15168-Cys	809	50
Z15169-Cys	810	58

Ejemplo 4

Diseño y construcción de una biblioteca madurada de variantes Z de unión a PD-L1

En este ejemplo, se construyó una biblioteca madurada. La biblioteca se usó para selecciones de variantes Z de unión a PD-L1. Las selecciones de bibliotecas maduras pueden dar lugar a unidores con mayor afinidad (Orlova y otros, (2006) Cancer Res 66(8):4339-48). En este estudio, se generan oligonucleótidos monocatenarios aleatorios, mediante el uso de síntesis de ADN por división y mezcla que permite la incorporación de codones definidos en las posiciones deseadas en la síntesis.

Materiales y procedimientos

Diseño de la biblioteca: La biblioteca se basó en las secuencias de las variantes Z de unión a PD-L1 identificadas y caracterizadas como se describe en el Ejemplo 1 y Ejemplo 3. En la nueva biblioteca, 13 posiciones variables en el andamio de la molécula Z estaban sesgadas hacia ciertos residuos aminoacídicos, de acuerdo con una estrategia basada en las secuencias de las variantes Z definidas en las SEQ ID NO:774-808. Se generaron dos oligonucleótidos, uno complementario directo y uno inverso, con extremos 3' complementarios mediante el uso de síntesis por división y mezcla. Los dos oligonucleótidos se hibridaron y extendieron por PCR, mediante el uso de cebadores externos, para

producir un fragmento de gen que cubre 147 pb correspondientes a las hélices 1 y 2 parcialmente aleatorizadas de la secuencia de aminoácidos: 5'- AA ATA AAT CTC GAG GTA GAT GCC AAA TAC GCC AAA GAA CGT AAC NNN GCG GCT NNN GAG ATC CTG NNN CTG CCT AAC CTC ACC NNN NNN CAA NNN TGG GCC TTC ATC TGG AAA TTA NNN GAT GAC CCA AGC CAG AGC TCA TTA TTT A -3' (SEQ ID NO:819; los codones aleatorios se ilustran como NNN) flanqueados por sitios de restricción *Xho*I y *Sac*I. Los oligonucleótidos se ordenaron a Ella Biotech GmbH (Martinsried Alemania).

Tabla 9: Diseño de biblioteca madurada

Posición de aminoácidos en la molécula de la variante Z	Aleatorización (abreviaturas de aminoácidos)	Núm. de aminoácidos	Proporción
9	R	1	1/1
10	N	1	1/1
11	A,D,E,F,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	16	1/16
13	A	1	1/1
14	A,D,E,F,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	16	1/16
17	L	1	1/1
18	A,D,E,F,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	16	1/16
24	A,D,E,F,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	16	1/16
25	A,D,E,F,G,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	17	1/17
27	A,D,E,F,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	16	1/16
28	W	1	1/1
32	W	1	1/1
35	50% D, 30% A, 20% E	3	1/2 (D), 3/10 (A), 1/5 (E)

Las distribuciones teóricas de los residuos aminoacídicos en la nueva biblioteca que incluyen 7 posiciones variables (11, 14, 18, 24, 25, 27 y 35) en el andamio de la molécula Z se dan en la Tabla 9. El tamaño de la biblioteca teórica resultante es $5,3 \times 10^7$ variantes.

Construcción de la biblioteca: La biblioteca se amplificó mediante el uso de la polimerasa *AmpliTaq* Gold (Life Technologies, núm. de cat. 4311816) durante 12 ciclos de PCR y los productos mezclados se purificaron con el kit de purificación de PCR QIAquick (QIAGEN, núm. de cat. 28106) de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. La mezcla purificada de fragmentos de biblioteca aleatorizados se hidrolizó con enzimas de restricción *Xho*I y *Sac*I-HF (New England Biolabs, núm. de cat. R0146L, y núm. de cat. R3156M, respectivamente) y se concentró mediante el uso de un kit de purificación de PCR. Posteriormente, el producto se corrió en una electroforesis preparativa en gel de agarosa al 2,5 % (NuSieve GTG® Agarose, Lonza, núm. de cat. 50080) y se purificó mediante el uso del kit de extracción de gel QIAGEN (QIAGEN, núm. de cat. 28706) de acuerdo con las recomendaciones del proveedor.

El vector fagémido pAY02592 (esencialmente como pAffi1 descrito en Grönwall y otros, *supra*) se restringió con las mismas enzimas y se purificó mediante el uso de extracción con fenol/cloroformo y precipitación con etanol. Los fragmentos restringidos y el vector restringido se ligaron en una relación molar de 5:1 con ligasa de ADN T4 (Thermo Scientific, núm. de cat. EL0011) durante 2 h a RT, seguido de incubación durante la noche a 4 °C. El ADN ligado se recuperó mediante extracción con fenol/cloroformo y precipitación con etanol, seguido de disolución en Tris-HCl 10 mM, pH 8,5. Así, la biblioteca resultante en el vector pAY02592 codificó variantes Z cada una fusionada a un dominio de unión a albúmina (ABD) derivado de la proteína G estreptocócica.

Las reacciones de ligamiento (aproximadamente 160 ng de ADN/transformación) se electroporaron en células electrocompetentes de *E. coli* ER2738 (Lucigen, Middleton, WI, EE. UU., 50 µl). Inmediatamente después de la electroporación, se adicionó aproximadamente 1 ml de medio de recuperación (suministrado con células de *E. coli* ER2738). Las células transformadas se incubaron a 37 °C por 60 min. Se tomaron muestras para la titulación y para la determinación del número de transformantes. Posteriormente las células se mezclaron y se cultivaron durante la noche a 37 °C en 1 l de medio TSB-YE, suplementado con glucosa al 2 %, tetraciclina 10 µg/ml y ampicilina 100 µg/ml. Las células se sedimentaron por 15 minutos a 4.000 g y se resuspendieron en una solución de PBS/glicerol (aproximadamente 40 % de glicerol). Las células se dividieron en alícuotas y se almacenaron a -80 °C. Los clones de la biblioteca de variantes Z se secuenciaron para verificar el contenido y evaluar el resultado de la biblioteca construida frente al diseño de la biblioteca. La secuenciación se realizó como se describe en el Ejemplo 1 y se verificó la distribución de aminoácidos.

Preparación del stock de fagos: Las células de un stock de glicerol que contenía la biblioteca de fagémidos se inocularon en 3,5 l de TSB-YE suplementado con glucosa 1 g/l, ampicilina 100 mg/l y tetraciclina 10 mg/l. Las células se cultivaron a 37 °C con agitación orbital (100 RPM). Cuando las células alcanzaron una densidad óptica a 600 nm (OD600) de 0,59, se infectaron aproximadamente 620 ml de cultivo mediante el uso de un exceso molar de 5 x de fago auxiliar M13K07. Las células se incubaron por 30 minutos, después de lo cual las células se sedimentaron por centrifugación a 3.000 g y se resuspendieron en 3 l de TSB-YE fresco suplementado con ampicilina 100 mg/l, kanamicina 25 mg/l e IPTG 0,1 mM. El cultivo se dividió en matraces agitadores 6 x 5 l y se incubó a 30 °C con agitación orbital y después de ~18 h las células se sedimentaron por centrifugación a 4.700 g. Las partículas de fago se precipitaron del sobrenadante dos veces en PEG/NaCl, se filtraron y disolvieron en PBS y glicerol como se describe en el Ejemplo 1. Las reservas de fagos se almacenaron a -80 °C hasta su uso en la selección.

Resultados

Construcción de la biblioteca: La nueva biblioteca se diseñó en base a un conjunto de variantes Z de unión de PD-L1 con propiedades de unión verificadas (Ejemplos 1 y 3). El tamaño teórico de la biblioteca diseñada fue de $5,3 \times 10^7$ variantes Z. El tamaño real de la biblioteca, determinado por la titulación después de la transformación de células de *E. coli* ER2738, fue de $2,8 \times 10^9$ transformantes.

La calidad de la biblioteca se ensayó mediante la secuenciación de 116 transformantes y la comparación de sus secuencias reales con el diseño teórico. Se demostró que los contenidos de la biblioteca real en comparación con la biblioteca diseñada eran satisfactorios. Así se construyó con éxito una biblioteca madurada de posibles unidores a PD-L1.

Ejemplo 5

Selección, cribado y caracterización de variantes Z de una biblioteca madurada

Materiales y procedimientos

Selección por presentación en fagos de variantes Z de unión a PD-L1: La proteína diana PD-L1 se biotiniló como se describe en el Ejemplo 1. Las selecciones por presentación en fagos, mediante el uso de la nueva biblioteca de moléculas de variantes Z construidas como se describe en el Ejemplo 4, se realizaron en cuatro ciclos contra hPD-L1 esencialmente como se describe en el Ejemplo 1, con las siguientes excepciones: Excepción 1: Se usaron cuentas SA para atrapar los complejos PD-L1:variante Z en todas las pistas de selección. Excepción 2: la preselección se realizó contra cuentas SA revestidas con IgG-Fc humano biotinilado solo antes del ciclo 1 y 2. Además, en el ciclo 1, se realizó otra preselección contra cuentas SA revestidas con una mezcla de PD-L2, B7-H3, y B7-H4 como se describió previamente en el Ejemplo 1. Excepción 3: las selecciones contra PD-L1 humano biotinilado se realizaron en cuatro ciclos inicialmente divididos en dos pistas diferentes (1 y 2). A medida que avanzaba la selección, las pistas se dividieron de acuerdo con la concentración de la diana y el número y/o el tiempo de los lavados para finalmente terminar en 11 pistas en el ciclo cuatro. Más precisamente, la primera pista (1) se dividió del segundo al cuarto ciclos, lo que resultó en un total de 2 pistas (1-1 a 1-2) en el ciclo 2, cuatro pistas (1-1-1 a 1-2-2) en el ciclo 3 y siete pistas (1-1-1-1 a 1-2-2-2) en el ciclo 4. La segunda pista (2) se dividió del segundo al cuarto ciclo, lo que resultó en un total de 2 pistas (2-1 a 2-2) en el ciclo 2, cuatro pistas (2-1-1 a 2-2-2) en el ciclo 3 y cuatro pistas (2-1-1-1 a 2-2-2-1) en el ciclo cuatro. Excepción 4: durante la etapa de lavado de 19 h en el ciclo de selección 1-1-2-3 se adicionó un exceso molecular de 20 veces de hPD-L1 no biotinilado al tampón de lavado. En la Tabla 10 se muestra una descripción general de la estrategia de selección, que describe un mayor rigor en los ciclos posteriores obtenido mediante el uso de una concentración de la diana reducida y un mayor número de lavados.

Tabla 10. Selección contra Fc hPD-L1 biotinilado mediante el uso de una biblioteca madurada

	Ciclo	Pista de selección	Stock de fagos de la biblioteca o pista de selección	Proteínas usadas en la preselección	Conc. de la diana (nM)	Número de lavados	Duración del último lavado (h)	Adición al último tampón de lavado
5	1	1	Zlib006PD-L1.I	IgG-Fc, PD-L2, B7-H3, B7-H4	50	2		
10	1	2	Zlib006PD-L1.I	IgG-Fc, PD-L2, B7-H3, B7-H4	25	2		
	2	1-1	1	IgG-Fc	25	8		
	2	1-2	1	IgG-Fc	10	12		
15	2	2-1	2	IgG-Fc	2,5	12		
	2	2-2	2	IgG-Fc	0,5	12		
20	3	1-1-1	1-1	sin preselección	5	20		
	3	1-1-2	1-1	sin preselección	5	20	18	
	3	1-2-1	1-2	sin preselección	2,5	20		
25	3	1-2-2	1-2	sin preselección	1	20	18	
	3	2-1-1	2-1	sin preselección	0,5	20		
30	3	2-1-2	2-1	sin preselección	0,1	20	18	
	3	2-2-1	2-2	sin preselección	0,05	20	18	
35	3	2-2-2	2-2	sin preselección	0,005	20		
40	4	1-1-1-1	1-1-1	sin preselección	2,5	20		
	4	1-1-2-1	1-1-2	sin preselección	2,5	20		
	4	1-1-2-2	1-1-2	sin preselección	2,5	20	19	
45	4	1-1-2-3	1-1-2	sin preselección	2,5	20	19	50 nM hPD-L1
50	4	1-2-1-1	1-2-1	sin preselección	0,1	20		
	4	1-2-2-1	2-1-2	sin preselección	0,5	20		
55	4	1-2-2-2	1-2-2	sin preselección	0,5	20	19	
	4	2-1-1-1	2-1-1	sin preselección	0,05	20		
60	4	2-1-2-1	2-1-2	sin preselección	0,1	30	19	
	4	2-2-1-1	2-2-1	sin preselección	0,01	30	19	
65	4	2-2-2-1	2-2-2	sin preselección	0,05	20	19	

Producción de variantes Z para ELISA: Las variantes Z se produjeron mediante la inoculación de colonias individuales de las selecciones en 1,2 ml de medio TSB-YE suplementado con ampicilina 100 µg/ml e IPTG 1 mM en placas de pocillos profundos (Nunc, núm. de cat. 278752). Las placas se incubaron con rotación durante 24 h a 37 °C. Las células se sedimentaron por centrifugación a 3.300 g y se resuspendieron en 150 µl de PBST al 0,05 % y se congelaron a -80 °C para liberar la fracción periplásmica de las células. Las muestras congeladas se descongelaron en un baño de agua y el procedimiento de congelación-descongelación se repitió ocho veces antes de aislar la fracción periplásmica en placas de pocillos profundos (Axygen, núm. de cat. 391-01-101) por filtración mediante el uso de placas de filtro (EMD Millipore, núm. de cat. MSNANLY50). El sobrenadante final del extracto periplásmico contenía las variantes Z como fusiones a ABD, expresadas como AQHDEALE-[Z#####]-VDYV-[ABD]-YVPG (Grönwall y otros, *supra*). Z##### se refiere a variantes Z de 58 residuos aminoácidos, individuales.

Cribado por ELISA de variantes Z: La unión de las variantes Z a PD-L1 humano se analizó en ensayos ELISA como se describe previamente en el Ejemplo 1 con las siguientes excepciones. Excepción 1: La fracción periplásmica se diluyó 1:8 con PBST al 0,05 % antes de adicionarse a los pocillos y se incubó por 1,7 h. Excepción 2: en lugar de un control en blanco, se usó un control negativo de una fracción periplásmica que contiene la proteína de fusión ABD sin pareja de fusión Z. Excepción 3: las muestras de periplasma que contienen la variante Z de unión a PD-L1 primaria Z13091 (SEQ ID.NO:776) se incluyeron por duplicado en cada placa y se analizaron como controles positivos. Excepción 4: Se adicionaron 50 µl de hPD-L1 biotinilado a una concentración de 40 pM en PBSC a cada pocillo y las placas se incubaron durante 1,8 h a RT.

Secuenciación: En paralelo con el cribado por ELISA, todos los clones se secuenciaron como se describe en el Ejemplo 1.

Análisis de EC50 por ELISA: Una selección de variantes Z de unión a PD-L1 se sometió a un análisis de la respuesta frente a una serie de diluciones de PD-L1 humano biotinilado como se describe en el Ejemplo 1 con las siguientes excepciones. Excepción 1: las variantes Z se diluyeron 1:8 en PBST al 0,05 % antes de adicionarlas a los pocillos. Excepción 2: se adicionó PD-L1 humano biotinilado a una concentración de 15 nM y se diluyó paso a paso 1:3 hasta 0,25 pM. Excepción 3: se incluyó una muestra de periplasma que contenía la variante Z de unión a PD-L1 primaria Z13091 (SEQ ID.NO:776) para comparación y se analizó junto con las variantes Z maduras.

Resultados

Selección por presentación en fagos de variantes Z de unión a PD-L1: Se obtuvieron clones individuales después de cuatro ciclos de selección de presentación en fagos contra hPD-L1 biotinilado.

Cribado por ELISA de variantes Z: Los clones obtenidos después de cuatro ciclos de selección se produjeron en placas de 96 pocillos y se cribaron para determinar la actividad de unión a hPD-L1 en ELISA. Se encontró que la mayoría de las variantes Z únicas dan una respuesta más alta que la respuesta promedio del control positivo Z13091 (promedio 0,264 AU) contra hPD-L1 a una concentración de 40 pM. La respuesta promedio de los controles negativos fue de 0,051 AU.

Secuenciación: La secuenciación se realizó para los clones obtenidos después de cuatro ciclos de selección. Cada variante recibió un número de identificación único, Z#####, como se describe en el Ejemplo 1. Las secuencias de aminoácidos de las variantes Z de 58 residuos aminoácidos de longitud se enumeran en la Figura 1 y en el listado de secuencias como SEQ ID NO:1-773. Los motivos de unión a PD-L1 deducidos se extienden desde la posición 8 hasta la posición 36 en cada secuencia. Las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos de 49 residuos aminoácidos de largo predichos para constituir el haz completo de tres hélices dentro de cada una de estas variantes Z se extienden desde el residuo 7 hasta el residuo 55.

Análisis de EC50 de variantes Z: Se seleccionó un subconjunto de variantes Z que tenían los valores de ELISA más altos en el experimento de cribado por ELISA descrito anteriormente y se sometió a una titulación de la diana en formato ELISA. Las muestras de periplasma se incubaron con una dilución en serie de hPD-L1 biotinilado. Una muestra de periplasma que contiene Z13091 (SEQ ID NO:776), la variante Z primaria aislada que mostró la mayor afinidad de unión a hPD-L1, se incluyó como control positivo. Los valores obtenidos se analizaron y sus respectivos valores de EC50 se calcularon mediante el uso de GraphPad Prism 5 (Tabla 11). Todas las variantes Z maduras mostraron valores de EC50 más bajos que la variante Z Z13091 primaria superior.

Tabla 11: Valores de EC50 calculados de variantes Z-ABD a partir de la maduración

	Variante Z	SEQ ID NO:	EC50 (M)	Variante Z	SEQ ID NO:	EC50 (M)	Variante Z	SEQ ID NO:	EC50 (M)
5	Z17746	8	$6,7 \times 10^{-11}$	Z18054	22	$6,2 \times 10^{-11}$	Z18135	67	$8,5 \times 10^{-11}$
	Z17748	11	$6,7 \times 10^{-11}$	Z18060	44	$8,3 \times 10^{-11}$	Z18137	68	$7,4 \times 10^{-11}$
	Z17756	7	$6,7 \times 10^{-11}$	Z18064	1	$6,8 \times 10^{-11}$	Z18138	69	$7,4 \times 10^{-11}$
	Z17758	25	$8,0 \times 10^{-11}$	Z18065	45	$7,1 \times 10^{-11}$	Z18140	70	$8,7 \times 10^{-11}$
10	Z17772	26	$8,8 \times 10^{-11}$	Z18066	12	$7,3 \times 10^{-11}$	Z18143	71	$7,8 \times 10^{-11}$
	Z17825	5	$6,7 \times 10^{-11}$	Z18069	46	$7,8 \times 10^{-11}$	Z18144	72	$7,9 \times 10^{-11}$
	Z17843	27	$8,6 \times 10^{-11}$	Z18070	10	$7,6 \times 10^{-11}$	Z18148	73	$7,0 \times 10^{-11}$
15	Z17911	3	$7,0 \times 10^{-11}$	Z18074	6	$7,0 \times 10^{-11}$	Z18149	18	$6,9 \times 10^{-11}$
	Z17928	28	$8,3 \times 10^{-11}$	Z18078	47	$7,8 \times 10^{-11}$	Z18150	74	$7,6 \times 10^{-11}$
	Z17950	29	$7,8 \times 10^{-11}$	Z18090	17	$8,8 \times 10^{-11}$	Z18152	75	$8,0 \times 10^{-11}$
20	Z17964	2	$7,7 \times 10^{-11}$	Z18092	48	$7,7 \times 10^{-11}$	Z18153	76	$8,0 \times 10^{-11}$
	Z17968	30	$8,2 \times 10^{-11}$	Z18095	49	$7,3 \times 10^{-11}$	Z18156	77	$8,0 \times 10^{-11}$
	Z17972	19	$7,4 \times 10^{-11}$	Z18096	50	$8,0 \times 10^{-11}$	Z18158	78	$8,7 \times 10^{-11}$
	Z17975	31	$8,9 \times 10^{-11}$	Z18099	51	$8,7 \times 10^{-11}$	Z18164	79	$7,6 \times 10^{-11}$
25	Z17978	13	$6,5 \times 10^{-11}$	Z18101	23	$6,7 \times 10^{-11}$	Z18167	80	$8,4 \times 10^{-11}$
	Z17990	32	$8,0 \times 10^{-11}$	Z18104	52	$7,5 \times 10^{-11}$	Z18172	81	$7,6 \times 10^{-11}$
	Z17995	33	$8,4 \times 10^{-11}$	Z18106	53	$8,3 \times 10^{-11}$	Z18174	82	$8,4 \times 10^{-11}$
30	Z17997	34	$7,7 \times 10^{-11}$	Z18108	54	$7,8 \times 10^{-11}$	Z18176	83	$8,9 \times 10^{-11}$
	Z17999	35	$7,5 \times 10^{-11}$	Z18110	55	$8,1 \times 10^{-11}$	Z18179	84	$8,7 \times 10^{-11}$
	Z18000	36	$7,9 \times 10^{-11}$	Z18111	56	$7,8 \times 10^{-11}$	Z18185	85	$8,1 \times 10^{-11}$
35	Z18005	37	$7,8 \times 10^{-11}$	Z18115	57	$7,7 \times 10^{-11}$	Z18220	86	$8,4 \times 10^{-11}$
	Z18008	38	$7,3 \times 10^{-11}$	Z18116	58	$7,4 \times 10^{-11}$	Z18228	87	$8,8 \times 10^{-11}$
	Z18021	39	$8,8 \times 10^{-11}$	Z18117	59	$8,1 \times 10^{-11}$	Z18233	21	$8,6 \times 10^{-11}$
40	Z18022	9	$7,4 \times 10^{-11}$	Z18118	60	$7,9 \times 10^{-11}$	Z18240	88	$7,8 \times 10^{-11}$
	Z18027	40	$8,0 \times 10^{-11}$	Z18119	61	$1,0 \times 10^{-10}$	Z18243	89	$8,1 \times 10^{-11}$
	Z18036	41	$7,6 \times 10^{-11}$	Z18124	62	$8,4 \times 10^{-11}$	Z18252	90	$8,5 \times 10^{-11}$
	Z18037	42	$7,7 \times 10^{-11}$	Z18128	63	$7,7 \times 10^{-11}$	Z18268	91	$8,9 \times 10^{-11}$
45	Z18038	43	$6,9 \times 10^{-11}$	Z18129	16	$6,2 \times 10^{-11}$	Z18353	15	$7,7 \times 10^{-11}$
	Z18039	20	$6,9 \times 10^{-11}$	Z18130	64	$7,4 \times 10^{-11}$	Z18374	92	$1,0 \times 10^{-10}$
	Z18048	4	$6,5 \times 10^{-11}$	Z18131	65	$8,7 \times 10^{-11}$	Z18377	93	$7,8 \times 10^{-11}$
50	Z18052	14	$7,1 \times 10^{-11}$	Z18133	66	$7,7 \times 10^{-11}$	Z18418	24	$8,0 \times 10^{-11}$
							Z13091	776	$1,2 \times 10^{-10}$

Ejemplo 6**Subclonación y producción de un subconjunto de variantes Z de unión a PD-L1 maduras***Materiales y procedimientos*

Subclonación de variantes Z con una etiqueta His₆: El ADN de 24 variantes Z de unión a PD-L1 maduras, (Z17746 (SEQ ID NO:8), Z17748 (SEQ ID NO:11), Z17756 (SEQ ID NO:7), Z17825 (SEQ ID NO:5), Z17911 (SEQ ID NO:3), Z17964 (SEQ ID NO:2), Z17972 (SEQ ID NO:19), Z17978 (SEQ ID NO:13), Z18022 (SEQ ID NO:9), Z18039 (SEQ ID NO:20), Z18048 (SEQ ID NO:4), Z18052 (SEQ ID NO:14), Z18054 (SEQ ID NO:22), Z18064 (SEQ ID NO:1), Z18066 (SEQ ID NO:12), Z18070 (SEQ ID NO:10), Z18074 (SEQ ID NO:6), Z18090 (SEQ ID NO:17), Z18101 (SEQ ID NO:23), Z18129 (SEQ ID NO:16), Z18149 (SEQ ID NO:18), Z18233 (SEQ ID NO:21), Z18353 (SEQ ID NO:15) y Z18418 (SEQ

ID NO:24)) se amplificó del vector de la biblioteca pAY02592 y se subclonó con la etiqueta His₆ como se describe en el Ejemplo 2 anterior.

Subclonación de variantes Z con una Cys en el C terminal: Se mutaron tres variantes Z, Z18064 (SEQ ID NO:1), Z17964 (SEQ ID NO:2) y Z18090 (SEQ ID NO:17) para que comenzaran con los aminoácidos AE en el N-terminal en lugar de VD y se subclonaron adicionalmente con el adición en el C-terminal de los aminoácidos VDC (que incorporan una cisteína única en el polipéptido) mediante el uso de técnicas estándar de biología molecular. Las secuencias resultantes se denominan Z18608-Cys (SEQ ID NO:811), Z18609-Cys (SEQ ID NO:812) y Z18610-Cys (SEQ ID NO:813), respectivamente.

Cultivo: En general, se transformaron células de *E. coli* T7E2 (GeneBridges) con plásmidos que contenían los fragmentos génicos de cada variante Z de unión a PD-L1 respectiva y se cultivaron a 37 °C en aproximadamente 940 ml de medio TSB-YE suplementado con kanamicina 50 µg/ml. Para inducir la expresión de proteínas, se adicionó IPTG a una concentración final de 0,2 mM a OD₆₀₀ = 2 y el cultivo se incubó a 37 °C por otras 5 h. Las células se cosecharon por centrifugación. Específicamente, Z18608-Cys y Z18609-Cys se cultivaron por lote alimentado a 37 °C en aproximadamente 700 ml de medio mineral definido suplementado con 50 µg/ml de kanamicina. Para inducir la expresión de proteínas, se adicionó IPTG a una concentración final de 0,5 mM a OD₆₀₀ = 75 y el cultivo se incubó por otras 7 h. Las células se cosecharon por centrifugación.

Purificación de variantes Z de unión a PD-L1 con una etiqueta His₆: Las purificaciones por IMAC, el intercambio de tampón a PBS y las determinaciones de concentración se realizaron esencialmente como se describe en el Ejemplo 2.

Purificación de las variantes Z de unión a PD-L1 con una Cys en el C terminal: El sedimento celular respectivo se resuspendió en Tris-HCl 20 mM, EDTA 0,5 mM, Tween 80 al 0,1 %, pH 7,5 (10 ml de tampón/g de sedimento celular) y se lisó por tratamiento térmico en un baño de agua a 80 °C por 10 min, seguido de enfriamiento en hielo hasta aproximadamente 20 °C. Se adicionó Benzonase® (1 µl/g de sedimento celular) y cada lisado celular se incubó a RT por 30 minutos, antes de eliminar los depósitos celulares por centrifugación. Para la reducción de disulfuros, se adicionó ditioneitol (DTT; Acros Organics, núm. de cat. 165680250) a una concentración final de 10 mM seguido de incubación a RT por 20 min. Posteriormente, el lisado se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm (Millipore). La purificación se realizó mediante intercambio aniónico seguido de cromatografía de fase inversa (RPC). El intercambio de tampón a HEPES 20 mM, EDTA 1 mM, pH 7,2 se llevó a cabo mediante el uso de medio Sephadex G-25 (GE Healthcare) empaquetado en una columna XK-50.

Para cualquier proteína purificada por cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, la concentración se determinó mediante la medición de la absorbancia a 280 nm, mediante el uso de un espectrofotómetro NanoDrop® ND-1000 y el coeficiente de extinción de la proteína. La pureza se analizó mediante SDS-PAGE teñida con azul de Coomassie, y la identidad de cada variante Z purificada se confirmó mediante el uso de análisis HPLC-MS (HPLC-MS 1100; Agilent Technologies).

Resultados

Cultivo y purificación: Las variantes Z de unión a PD-L1 se expresaron como productos génicos solubles en *E. coli*. La cantidad de proteína purificada de aproximadamente 2,0-2,4 g de sedimento bacteriano se determinó espectrofotométricamente mediante la medición de la absorbancia a 280 nm y varió de aproximadamente 18 mg a 29 mg para las diferentes variantes Z de unión a PD-L1 con etiqueta His₆. El análisis por SDS-PAGE de cada preparación final de proteínas mostró que éstas contenían predominantemente la variante Z de unión a PD-L1. La identidad correcta y el peso molecular de cada variante Z se confirmaron mediante análisis por HPLC-MS.

Ejemplo 7

Caracterización adicional de un subconjunto de variantes Z de unión a PD-L1 primarias

En este ejemplo, un subconjunto de variantes Z se caracterizó en términos de estabilidad y diversas propiedades de unión. La especificidad y afinidad por PD-L1 de las variantes Z se analizó por Biacore y se investigó la capacidad de las variantes Z para bloquear la unión de PD-L1 a su receptor PD-1 mediante el uso de AlphaLISA.

Materiales y procedimientos

Análisis de especificidad y cinética por Biacore: Se determinaron las constantes cinéticas (k_a y k_d) y las afinidades (K_D) para el PD-L1 humano y PD-L1 de mono rhesus (RhPD-L1; quimera PD-L1/Fc de rhesus, Sino Biological Inc., núm. de cat. 90251-C02H) para 24 variantes Z maduras etiquetadas con His₆ (especificadas en el Ejemplo 6). Las variantes Z se ensayaron, además, para la unión contra las proteínas relacionadas por secuencia hPD-L2, hB7-H3 y hB7-H4. Los análisis por Biacore se realizaron esencialmente como se describe en el Ejemplo 3, sin embargo, se usó un caudal de 30 µl/min. Los niveles de inmovilización del ligando en las superficies fueron 1.030 RU para hPD-L1, 1.060 RU para RhPD-L1, 1.070 RU para hPD-L2, 1.090 RU para hB7-H3, y 770 RU para hB7-H4. En un primer análisis cinético de la unión, las 24 variantes Z se inyectaron a concentraciones de 5 y 50 nM sobre chips inmovilizados con hPD-L1 y RhPD-

L1, respectivamente. Las 12 variantes Z de unión a PD-L1 maduras que mostraron la mayor afinidad por hPD-L1 en el primer experimento se analizaron con más detalle y se inyectaron a concentraciones de 135, 45, 15, 5 y 1,67 nM sobre hPD-L1 y RhPD-L1 inmovilizados. En el ensayo de especificidad, es decir, el análisis de unión contra hPD-L2, hB7-H3 y hB7-H4, las 24 variantes Z se inyectaron a una concentración de 500 nM.

Ensayo de bloqueo por AlphaLISA: El potencial de las variantes Z para inhibir la unión de PD-L1 a su ligando natural PD-1 se analizó en un ensayo AlphaLISA como se describe en el Ejemplo 3 con las siguientes excepciones: Excepción 1: se prepararon diluciones en serie paso a paso 1:3 de variantes Z etiquetadas con His₆ a concentraciones finales de 250 nM a 4 pM en una placa 384SW (Perkin Elmer, núm. de cat. 6008350) y se incubaron por 45 minutos con hPD-L1 biotinilado 8 nM (R&D Systems) en tampón de AlphaLISA (Perkin Elmer, núm. de cat. AL000F). Excepción 2: se adicionaron cuentas aceptoras revestidas con hPD-1 a una concentración final de 10 µg/ml y se incubaron por 50 minutos.

Análisis de espectroscopía de dicroísmo circular (CD): Un subconjunto de las variantes Z etiquetadas con His₆ purificadas se analizaron mediante espectroscopía de CD como se describe en el Ejemplo 3, pero con las excepciones de que el tampón de análisis era PBS y que la temperatura se elevó a 80 °C en el VTm.

Resultados

Análisis de especificidad y cinética por Biacore: Las interacciones de 24 variantes Z etiquetadas con His₆ maduras con PD-L1 humano y de mono rhesus, se analizaron en un instrumento Biacore mediante la inyección de diversas concentraciones de las variantes Z sobre superficies que contenían hPD-L1 y RhPD-L1 inmovilizados, respectivamente. Se realizó un primer análisis cinético para clasificar las variantes Z en términos de su afinidad por hPD-L1 y RhPD-L1, así como para comparar su cinética de unión con la variante Z de unión de PD-L1 primaria Z13091. En la Tabla 12 se proporciona un resumen de las constantes de afinidad aproximadas del experimento de clasificación, que se obtuvieron mediante el uso de un modelo de interacción 1:1.

Las 12 variantes Z maduras que mostraron la mayor afinidad de unión a hPD-L1 se analizaron adicionalmente y los parámetros cinéticos determinados con mayor precisión para estas 12 variantes Z se dan en la Tabla 13. Las curvas resultantes típicas, donde se restaron las respuestas de una superficie en blanco, se muestran para dos variantes seleccionadas en la Figura 5.

Tabla 12: Constantes de afinidad aproximadas para la unión de variantes Z a hPD-L1 y RhPD-L1

Variante Z	SEQ ID NO de la variante Z	hPD-L1	RhPD-L1
		K _D (M)	K _D (M)
Z13091	776	7,4 x 10 ⁻¹⁰	5,2 x 10 ⁻⁹
Z17746	8	3,8 x 10 ⁻¹⁰	5,2 x 10 ⁻¹⁰
Z17748	11	4,5 x 10 ⁻¹⁰	7,4 x 10 ⁻¹⁰
Z17756	7	2,4 x 10 ⁻¹⁰	2,1 x 10 ⁻⁹
Z17825	5	2,5 x 10 ⁻¹⁰	1,2 x 10 ⁻⁹
Z17911	3	3,6 x 10 ⁻¹⁰	2,2 x 10 ⁻⁹
Z17964	2	3,0 x 10 ⁻¹⁰	2,0 x 10 ⁻⁹
Z17972	19	5,4 x 10 ⁻¹⁰	2,7 x 10 ⁻⁹
Z17978	13	4,5 x 10 ⁻¹⁰	1,0 x 10 ⁻⁹
Z18022	9	3,4 x 10 ⁻¹⁰	1,4 x 10 ⁻⁹
Z18039	20	6,3 x 10 ⁻¹⁰	1,9 x 10 ⁻⁹
Z18048	4	3,5 x 10 ⁻¹⁰	1,8 x 10 ⁻⁹
Z18052	14	4,5 x 10 ⁻¹⁰	1,2 x 10 ⁻⁹
Z18054	22	7,6 x 10 ⁻¹⁰	1,2 x 10 ⁻⁹
Z18064	1	1,3 x 10 ⁻¹⁰	1,5 x 10 ⁻⁹
Z18066	12	4,3 x 10 ⁻¹⁰	2,1 x 10 ⁻⁹
Z18070	10	3,1 x 10 ⁻¹⁰	2,5 x 10 ⁻⁹
Z18074	6	3,6 x 10 ⁻¹⁰	2,9 x 10 ⁻⁹
Z18090	17	5,1 x 10 ⁻¹⁰	2,3 x 10 ⁻⁹

Variante Z	SEQ ID NO de la variante Z	hPD-L1 K _D (M)	RhPD-L1 K _D (M)
Z18101	23	9,3 x 10 ⁻¹⁰	2,4 x 10 ⁻⁹
Z18129	16	4,8 x 10 ⁻¹⁰	1,2 x 10 ⁻⁹
Z18149	18	5,3 x 10 ⁻¹⁰	9,6 x 10 ⁻¹⁰
Z18233	21	7,2 x 10 ⁻¹⁰	4,4 x 10 ⁻⁹
Z18353	15	4,6 x 10 ⁻¹⁰	1,6 x 10 ⁻⁹
Z18418	24	1,9 x 10 ⁻⁹	4,1 x 10 ⁻⁹

Además, las 24 variantes Z etiquetadas con His₆ maduras se ensayaron, además, para la unión contra las tres proteínas relacionadas por la secuencia, hPD-L2, hB7-H3, y hB7-H4. En línea con los resultados del Ejemplo 3, no se detectó unión a ninguna de las proteínas de control a una concentración de variante Z de 500 nM.

Tabla 13: Parámetros cinéticos para la unión de variantes Z a hPD-L1 y RhPD-L1

Variante Z	SEQ ID NO:	hPD-L1			RhPD-L1		
		k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	K _D (M)	k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	K _D (M)
Z13091	776	1,8 x 10 ⁶	1,1 x 10 ⁻³	6,3 x 10 ⁻¹⁰	1,9 x 10 ⁶	1,0 x 10 ⁻³	5,4 x 10 ⁻¹⁰
Z17746	8	1,6 x 10 ⁶	4,6 x 10 ⁻⁴	2,8 x 10 ⁻¹⁰	1,4 x 10 ⁶	4,0 x 10 ⁻⁴	2,8 x 10 ⁻¹⁰
Z17748	11	1,7 x 10 ⁶	5,7 x 10 ⁻⁴	3,4 x 10 ⁻¹⁰	1,8 x 10 ⁶	5,1 x 10 ⁻⁴	2,9 x 10 ⁻¹⁰
Z17756	7	2,0 x 10 ⁶	5,4 x 10 ⁻⁴	2,8 x 10 ⁻¹⁰	2,7 x 10 ⁶	4,5 x 10 ⁻⁴	1,7 x 10 ⁻¹⁰
Z17825	5	2,0 x 10 ⁶	4,7 x 10 ⁻⁴	2,4 x 10 ⁻¹⁰	1,9 x 10 ⁶	3,9 x 10 ⁻⁴	2,1 x 10 ⁻¹⁰
Z17911	3	2,3 x 10 ⁶	4,9 x 10 ⁻⁴	2,1 x 10 ⁻¹⁰	2,1 x 10 ⁶	4,2 x 10 ⁻⁴	2,0 x 10 ⁻¹⁰
Z17964	2	2,1 x 10 ⁶	4,3 x 10 ⁻⁴	2,1 x 10 ⁻¹⁰	3,4 x 10 ⁶	3,8 x 10 ⁻⁴	1,1 x 10 ⁻¹⁰
Z18022	9	1,7 x 10 ⁶	4,9 x 10 ⁻⁴	2,8 x 10 ⁻¹⁰	1,6 x 10 ⁶	4,6 x 10 ⁻⁴	2,8 x 10 ⁻¹⁰
Z18048	4	1,9 x 10 ⁶	4,4 x 10 ⁻⁴	2,3 x 10 ⁻¹⁰	1,6 x 10 ⁶	3,8 x 10 ⁻⁴	2,4 x 10 ⁻¹⁰
Z18064	1	3,5 x 10 ⁶	4,3 x 10 ⁻⁴	1,3 x 10 ⁻¹⁰	3,5 x 10 ⁶	3,4 x 10 ⁻⁴	9,6 x 10 ⁻¹¹
Z18066	12	1,5 x 10 ⁶	5,4 x 10 ⁻⁴	3,7 x 10 ⁻¹⁰	1,4 x 10 ⁶	4,7 x 10 ⁻⁴	3,5 x 10 ⁻¹⁰
Z18070	10	2,0 x 10 ⁶	5,7 x 10 ⁻⁴	2,9 x 10 ⁻¹⁰	1,7 x 10 ⁶	4,7 x 10 ⁻⁴	2,8 x 10 ⁻¹⁰
Z18074	6	2,0 x 10 ⁶	5,4 x 10 ⁻⁴	2,7 x 10 ⁻¹⁰	1,7 x 10 ⁶	4,6 x 10 ⁻⁴	2,7 x 10 ⁻¹⁰

Ensayo de bloqueo por AlphaLISA: La capacidad de 24 variantes Z monoméricas etiquetadas con His₆ maduras para inhibir la unión de hPD-L1 a hPD-1 se ensayaron en un ensayo de bloqueo por AlphaLISA. La variante Z primaria Z13091 se incluyó como referencia. Las diluciones en serie de las variantes Z se incubaron con hPD-L1 biotinilado y la capacidad de bloqueo de cada variante respectiva se midió después de la adición de cuentas aceptoras revestidas con hPD-1 y posteriormente cuentas donantes revestidas con estreptavidina. La inhibición podría medirse como una disminución en los recuentos de AlphaLISA para variantes Z positivas. Los valores calculados de IC₅₀ para las 25 variantes que mostraron que bloquean la unión de PD-L1 a PD-1 en este ensayo se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: Valores de IC50 para variantes Z que bloquean la interacción PD-1/PD-L1

Variante	SEQ ID NO:	IC50 AlphaLISA (M)
Z13091	776	$1,1 \times 10^{-9}$
Z17746	8	$1,3 \times 10^{-9}$
Z17748	11	$1,1 \times 10^{-9}$
Z17756	7	$1,5 \times 10^{-9}$
Z17825	5	$1,6 \times 10^{-10}$
Z17911	3	$5,7 \times 10^{-10}$
Z17964	2	$8,9 \times 10^{-9}$
Z17972	19	$2,9 \times 10^{-10}$
Z17978	13	$6,2 \times 10^{-10}$
Z18022	9	$3,1 \times 10^{-10}$
Z18039	20	$2,9 \times 10^{-10}$
Z18048	4	$1,5 \times 10^{-10}$
Z18052	14	$3,4 \times 10^{-10}$
Z18054	22	$1,1 \times 10^{-9}$
Z18064	1	$3,9 \times 10^{-10}$
Z18066	12	$8,3 \times 10^{-10}$
Z18070	10	$8,6 \times 10^{-10}$
Z18074	6	$3,1 \times 10^{-10}$
Z18090	17	$6,7 \times 10^{-10}$
Z18101	23	$6,2 \times 10^{-10}$
Z18129	16	$6,0 \times 10^{-10}$
Z18149	18	$1,9 \times 10^{-10}$
Z18233	21	$1,5 \times 10^{-10}$
Z18353	15	$7,2 \times 10^{-10}$
Z18418	24	$5,7 \times 10^{-10}$

Análisis de CD: El espectro de CD determinado para 24 variantes Z de unión de PD-L1 maduras con una etiqueta His₆ mostró que cada una tenía una estructura α helicoidal a 20 °C. Las temperaturas de fusión (T_m) se determinaron mediante el uso de mediciones de temperatura variable (Tabla 15). Se observó plegamiento reversible para todas las variantes Z de unión a PD-L1 cuando se superpusieron espectros medidos a 20 °C antes y después de calentar a 80 °C, como se muestra para dos variantes Z seleccionadas en la Figura 6.

Tabla 15: Temperaturas de fusión de las variantes Z de unión a PD-L1 maduras

Variante Z	SEQ ID NO:	T _m (°C)
Z17746	8	59
Z17748	11	63
Z17756	7	63
Z17825	5	60
Z17911	3	59
Z17964	2	62
Z17978	13	59
Z18022	9	59
Z18039	20	55

Variante Z	SEQ ID NO:	T _m (°C)
Z18048	4	60
Z18064	1	62
Z18066	12	58
Z18070	10	60
Z18074	6	62
Z18090	17	68
Z18129	16	63
Z18233	21	57

Ejemplo 8

Caracterización de los complejos anti-PD-L1/PD-1 y anti-PD-L1/CTLA-4

Materiales y procedimientos

Producción de complejos y anticuerpos de control: Se construyeron cuatro complejos diferentes dirigidos a PD-L1 y PD-1, y cuatro complejos diferentes dirigidos a PD-L1 y CTLA-4, así como un anticuerpo de control dirigido a PD-1. Se construyó un anticuerpo denominado "Lam", que tiene las mismas secuencias de CDR y especificidad que el anticuerpo monoclonal dirigido a PD-1 pembrolizumab (anteriormente lambrolizumab), mediante el uso de las secuencias de cadena pesada (HC) y cadena ligera (LC) HC_{Lam} (SEQ ID NO:815) y LC_{Lam} (SEQ ID NO:816). Se construyó un anticuerpo denominado "Ipi", que tiene las mismas secuencias de CDR y especificidad que el comercialmente disponible, anticuerpo monoclonal dirigido a CTLA-4 ipilimumab, mediante el uso de las secuencias de cadena pesada (HC) y cadena ligera (LC) HC_{Ipi} (SEQ ID NO:817) y LC_{Ipi} (SEQ ID NO:818). La variante Z dirigida a PD-L1 Z15170 (SEQ ID NO:814; idéntica a Z13165 (SEQ ID NO:784) pero que comienza con los residuos aminoacídicos AE en lugar de VD) con una secuencia VD en el C terminal se fusionó genéticamente, mediante un enlazador de 15 residuos (GGGGS)₃ flexible, al extremo N de HC_{Lam}, LC_{Lam}, HC_{Ipi} y LC_{Ipi}, respectivamente, lo que resultó en los complejos Z15170-HC_{Lam}, Z15170-LC_{Lam}, Z15170-HC_{Ipi} y Z15170-LC_{Ipi} respectivamente; o al extremo C de las mismas cadenas, lo que resultó en los complejos HC_{Lam}-Z15170, LC_{Lam}-Z15170, HC_{Ipi}-Z15170 y LC_{Ipi}-Z15170, respectivamente. Se realizó la síntesis génica, clonación, producción por expresión génica transitoria en células CHO así como la purificación por cromatografía de proteína A y verificación de construcciones por electroforesis en gel por Evitria AG (Suiza).

Análisis cinéticos por Biacore: Se determinaron las constantes cinéticas (k_a y k_d) y las afinidades (K_D) para hPD-L1, PD-1 humano (hPD-1; R&D Systems núm. de cat. 1086-PD-050) y CTLA-4 humano (hCTLA-4; R&D Systems núm. de cat. 325-CT-200) para los ocho complejos producidos y mediante el uso de un instrumento Biacore 2000 (GE Healthcare). El anticuerpo de control Lam también se analizó para la unión contra PD-1. Se prepararon soluciones de 5 µg/ml de cada una de las proteínas hPD-L1, hPD-1 y hCTLA-4 en tampón NaAc 10 mM (pH 5,0 para PD-L1 y pH 4,5 para PD-1 y CTLA-4) y se usaron para la inmovilización en celdas de flujo separadas en la capa de dextrano carboxilado de diferentes superficies de chips CM5 (GE Healthcare, núm. de cat. BR100012). La inmovilización se realizó mediante el uso de química de acoplamiento de amina de acuerdo con el protocolo del fabricante y mediante el uso de HBS-EP con NaCl 500 mM como tampón de corrida. Los niveles de inmovilización obtenidos fueron de ~ 110-140 RU. Se inyectó una serie de concentraciones de 3,33, 10, 30, 90, 270 nM del complejo respectivo y Lam y se registraron las respuestas, excepto para el análisis de unión a PD-L1 para construcciones con Z15170 colocado en el extremo C del anticuerpo respectivo, para lo cual se usó una serie de concentraciones de 30, 90, 270 y 900 nM.

En un experimento separado, la especificidad de unión doble se evaluó mediante un ensayo de captura mediante el uso del instrumento Biacore 2000. Los complejos Z15170-HC_{Lam}, Z15170-LC_{Lam}, Z15170-HC_{Ipi} y Z15170-LC_{Ipi}, Lam e ipilimumab (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb/Astra Zeneca a través de Apoteket AB, núm. de cat. 065544, lote núm. 4A85968), a una concentración de 300 nM, se inyectaron sobre superficies de chips inmovilizados con PD-1 o CTLA-4 como se describe anteriormente. En todos los casos, la duración de la inyección fue de 5 min a un caudal de 30 µl/min con una etapa de espera/disociación de 5 min antes de una segunda inyección (5 min) de PD-L1 100 o 500 nM. Se usó HBS-EP con NaCl 500 mM como tampón de corrida y para las diluciones de proteínas.

Análisis de unión a células por FACS: El potencial de los complejos para unirse a las células que expresan PD-L1 se investigó mediante el uso de FACS. Se pipetearon 150.000 células de la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231, cultivadas en DMEM (ATCC núm. de cat. 30-2002) que contenía 10 % de FBS, por pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en V (Nunc, núm. de cat. 277143) y las células en la placa se sedimentaron posteriormente a 400 g por 3 minutos a RT. Los sobrenadantes se eliminaron y las células se resuspendieron en 100 µl de PBS más FBS al 2,5 % (tampón de tinción) que contenía 0,625 µg/ml de los complejos Z15170-HC_{Lam}, Z15170-LC_{Lam}, HC_{Lam}-Z15170, LC_{Lam}-

Z15170, Z15170-HC_{Ipi}, Z15170-LC_{Ipi}, HC_{Ipi}-Z15170 y LC_{Ipi}-Z15170, respectivamente, o 0,625 µg/ml de los anticuerpos Lam o ipilimumab. Se usó un anticuerpo anti-PD-L1 de ratón (RnD Systems, núm. de cat. MAB1561) a una concentración de 1 µg/ml como control positivo. Las células incubadas con tampón solo se usaron como controles negativos. Las células se incubaron durante 1 h a 8 °C en la oscuridad, se lavaron dos veces con 100 µl de tampón de tinción y se resuspendieron en 100 µl de tampón de tinción que contenía 2,5 µg/ml del anticuerpo de cabra anti IgG humana-Alexa488 (Molecular Probes, núm. de cat. A11013) o, para células teñidas con el anticuerpo de control positivo, anticuerpo de cabra anti IgG de ratón-Alexa647 (Life Technologies, núm. de cat. A21236). Las células se incubaron por 1 hora a 8 °C en la oscuridad, se lavaron dos veces con 100 µl de tampón de tinción y se resuspendieron en 300 µl de tampón de tinción. Los datos de 10.000 células se obtuvieron mediante el uso de un FACS Calibur (Beckman Coulter) y los datos se analizaron mediante el uso del software Flowing 2.5.0 (Universidad de Turku). La intensidad de fluorescencia media (MFI) se usó como lectura de la capacidad de unión.

Cocultivo de MDA-MB-231 y PBMC: Se usó un ensayo mixto de linfocitos para analizar si los complejos basados en Ipi podrían afectar la proliferación o el efecto citotóxico de las células T y por lo tanto aumentar la eliminación de las células cancerosas. En la presente memoria, las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y las células MDA-MB-231 se cultivaron conjuntamente durante seis días y se evaluó el número de células T y células cancerosas. Se pipetearon 20.000 células MDA-MB-231, cultivadas en DMEM que contenía FBS al 10 %, por pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo plano y se dejaron adherirse al fondo del pocillo por incubación a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO₂ humidificada. El día 2 del experimento, las diluciones en serie (200-0,064 nM) de los complejos basados en Ipi se prepararon en una placa separada mediante el uso de RPMI1640 con L-glut (Lonza) suplementado con 10 % de FCS y 1 % de Pen-Strep (Lonza, núm. de cat. DE17-603E). El medio DMEM se descartó de las células MDA-MB-231 y se adicionaron 100 µl de los complejos diluidos. Los PBMC se prepararon a partir de una capa leucocitaria mediante el uso de Ficoll Paque PLUS (GE Healthcare, núm. de cat. 17-1440-02). En resumen, la capa leucocitaria se diluyó 2 X en PBS. Se colocaron capas de 10 ml de la capa leucocitaria diluida en la parte superior de 5 ml de Ficoll en tubos falcon de 15 ml y se centrifugaron a RT por 30 minutos a 400 g. La capa de linfocitos se recolectó y las células se lavaron dos veces en el medio RPMI1640 suplementado descrito anteriormente. Las células se contaron y se ajustaron a 1 millón de células por ml en medio RPMI suplementado. Se adicionaron 100 µl de la suspensión celular a la placa con las células MDA-MB-231. Las placas se incubaron por 6 días a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO₂ humidificada. En el día 7 del experimento, se contó por FACS el número de células MDA-MB-231 y células T CD3+. Las PBMC se transfirieron a una placa de fondo en V, se lavaron dos veces con PBS que contenía FBS al 2 % (usado, además, como tampón de tinción) y se tiñeron con un anticuerpo anti-CD3 de ratón (EXBIO Praha, núm. de cat. 12-631-M001) a una concentración de 2 µg/ml durante 1 h a 4 °C. Las células MDA-MB231 se tripsinizaron (20 µl/pocillo) y se transfirieron a otra placa en forma de fondo en V, se lavaron dos veces con PBS que contenía FBS al 2 % y se tiñeron con un anticuerpo anti-EGFR de conejo (Abcam, núm. de cat. Ab2430-1) a una concentración de 2 µg/ml durante 1 h a 4 °C. Las células se lavaron dos veces con PBS que contenía FBS al 2 % y un anticuerpo de cabra anticonejo-Alexa-fluor 488 (Invitrogen, núm. de cat. A11008) y el anticuerpo de cabra antirratón-Alexa-fluor 647 (Life technologies, núm. de cat. A21236) se usaron como anticuerpos de detección a una concentración de 1 µg/ml y se incubaron durante 1 h a 4 °C.

Resultados

Producción de construcciones de complejos: En la Figura 7 se muestra una representación esquemática del diseño de cada uno de los cuatro tipos de complejos producidos.

Análisis cinéticos por Biacore: Se determinó la afinidad con las proteínas diana PD-L1, PD-1 y CTLA-4, respectivamente, para cada complejo relevante. El anticuerpo de control Lam también se analizó contra su diana PD-1. Los parámetros cinéticos para las interacciones con PD-L1 se resumen en la Tabla 16. Se mantuvo la capacidad del resto Z del complejo para interactuar con PD-L1, aunque la afinidad se redujo, así como se afectó por la colocación del resto Z en el anticuerpo. A modo de comparación, la K_D de la interacción de Z13165-His₆ con PD-L1 fue de 0,64 nM (como se presenta en el Ejemplo 3), mientras que la K_D para complejos con restos Z colocados en el extremo N fue de 1,5-2,6 nM y la K_D para los restos Z colocados en el extremo C fue de 12-41 nM. Así, la colocación N terminal del resto Z fue superior a la colocación C terminal, con una afinidad aproximadamente 10 veces mayor. Este efecto fue evidente con las construcciones basadas en Lam e Ipi. Si las fusiones se hicieron a las cadenas pesadas o ligeras de los anticuerpos era de menor importancia para el resto Z colocado en el extremo N, pero tuvo un impacto importante en el resto Z colocado en el extremo C, donde las fusiones de cadena ligera tenían una K_D de 12-18 nM en comparación con una K_D de 29-41 nM para las fusiones de cadena pesada.

Tabla 16: Parámetros cinéticos para la unión de los complejos indicados a hPD-L1

Analito	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
HC _{Lam} -Z15170	$2,44 \times 10^4$	$7,17 \times 10^{-4}$	$2,9 \times 10^{-8}$
LC _{Lam} -Z15170	$3,06 \times 10^4$	$3,58 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-8}$
Z15170-HC _{Lam}	$1,16 \times 10^5$	$2,84 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-9}$
Z15170-LC _{Lam}	$2,33 \times 10^5$	$6,01 \times 10^{-4}$	$2,6 \times 10^{-9}$
HC _{Ipi} -Z15170	$1,78 \times 10^4$	$7,27 \times 10^{-4}$	$4,1 \times 10^{-8}$
LC _{Ipi} -Z15170	$3,07 \times 10^4$	$5,63 \times 10^{-4}$	$1,8 \times 10^{-8}$
Z15170-HC _{Ipi}	$2,05 \times 10^5$	$4,83 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-9}$
Z15170-LC _{Ipi}	$2,30 \times 10^5$	$3,49 \times 10^{-4}$	$1,5 \times 10^{-9}$

Las interacciones de los complejos con PD-1 y CTLA-4, respectivamente, siguieron un modelo bivalente. La K_{D1} , K_{D2} , k_{a1} , k_{a2} , k_{d1} y k_{d2} se resumen en la Tabla 17 y la Tabla 18 para PD-1 y CTLA-4, respectivamente. La constante de afinidad K_{D1} para la interacción de PD-1 con el anticuerpo de control Lam producido se determinó a 18,6 nM. La afinidad fue más fuerte para todos los complejos basados en Lam, con un intervalo de K_{D1} de 0,8-2,7 nM. Una asociación y tasa algo más lenta, k_{a1} , se observó que para Z15170-HC_{Lam}, pero en general las diferencias entre los complejos fueron pequeñas, es decir, la colocación del resto Z en el anticuerpo parece tener un impacto menor en la interacción entre el anticuerpo y PD-1.

Tabla 17: Parámetros para la unión de los complejos indicados y Lam a hPD-1

Analito	k_{a1} (1/Ms)	k_{d1} (1/s)	K_{D1} (M)	k_{a2} (1/RUs)	k_{d2} (1/s)	K_{D2} (RU)
Lam	$4,35 \times 10^4$	$8,10 \times 10^{-4}$	$1,9 \times 10^{-8}$	$1,88 \times 10^{-3}$	$1,83 \times 10^{-3}$	0,97
HC _{Lam} -Z15170	$1,17 \times 10^5$	$1,64 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-9}$	$3,35 \times 10^0$	$1,65 \times 10^1$	4,9
LC _{Lam} -Z15170	$1,78 \times 10^5$	$1,34 \times 10^{-4}$	$7,5 \times 10^{-10}$	$2,92 \times 10^{-1}$	$7,89 \times 10^{-1}$	2,7
Z15170-HC _{Lam}	$4,27 \times 10^4$	$1,17 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-9}$	$1,93 \times 10^{-2}$	$7,87 \times 10^{-2}$	4,1
Z15170-LC _{Lam}	$1,14 \times 10^5$	$1,56 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-9}$	$2,22 \times 10^{-2}$	$1,72 \times 10^{-1}$	7,7

Tabla 18: Parámetros cinéticos para la unión de los complejos indicados a hCTLA-4

Analito	k_{a1} (1/Ms)	k_{d1} (1/s)	K_{D1} (M)	k_{a2} (1/RUs)	k_{d2} (1/s)	K_{D2} (RU)
HC _{Ipi} -Z15170	$6,79 \times 10^4$	$5,40 \times 10^{-4}$	$8,0 \times 10^{-9}$	$6,76 \times 10^{-2}$	$4,10 \times 10^{-1}$	6,1
LC _{Ipi} -Z15170	$5,48 \times 10^4$	$4,41 \times 10^{-4}$	$8,0 \times 10^{-9}$	$4,04 \times 10^{-2}$	$2,88 \times 10^{-1}$	7,1
Z15170-HC _{Ipi}	$3,33 \times 10^4$	$2,79 \times 10^{-4}$	$8,4 \times 10^{-9}$	$1,38 \times 10^{-2}$	$8,20 \times 10^{-2}$	5,9
Z15170-LC _{Ipi}	$4,55 \times 10^4$	$4,49 \times 10^{-4}$	$9,9 \times 10^{-9}$	$9,74 \times 10^{-3}$	$4,22 \times 10^{-2}$	4,3

La constante de afinidad K_{D1} para la interacción de complejos con CTLA-4 estaba en el intervalo de 8-10 nM y esto está en línea con la K_D informada para ipilimumab ($5,25 \pm 3,62$ nM; European Medicines Agency's assessment report 2011: EMA/CHMP/557664/2011). Los perfiles cinéticos fueron similares para todas las construcciones basadas en Ipi, pero con tasas de asociación y disociación algo más lentas para Z15170-HC_{Ipi}.

El ensayo de captura por Biacore confirmó la especificidad de unión doble de todos los complejos incluidos en el ensayo, es decir, Z15170-HC_{Lam}, Z15170-LC_{Lam}, Z15170-HC_{Ipi} y Z15170-LC_{Ipi}. La Figura 8 muestra que los complejos se unen primero a PD-1 o CTLA-4 inmovilizados y que PD-L1 se une posteriormente al complejo capturado respectivo. En experimentos de control separados, se demostró que PD-L1 no se une a CTLA-4 o Ipi y que no se observó unión adicional por PD-L1 después de la inyección de PD-L1 a Lam capturado en PD-1.

Análisis de unión a células por FACS: Este experimento se realizó para analizar si los complejos podían unirse a células que expresan PD-L1. Células MDA-MB-231 que expresan naturalmente PD-L1 se tiñeron con 0,625 µg/ml del complejo respectivo. Los valores de MFI se presentan en la Tabla 19 y muestran que los complejos tenían la capacidad de unirse a células que expresan PD-L1. Para los complejos basados tanto en Ipi como en Lam, se obtuvieron los valores más altos de MFI para la colocación N terminal del resto Z en la cadena ligera del anticuerpo.

Tabla 19: MFI para la unión de complejos a células que expresan PD-L1

Analito	MFI
Lam	62
Z15170-HC _{Lam}	161
HC _{Lam} -Z15170	274
Z15170-LC _{Lam}	327
LC _{Lam} -Z15170	145
Ipilimumab	64
Z15170-HC _{Ipi}	488
HC _{Ipi} -Z15170	264
Z15170-LC _{Ipi}	582
LC _{Ipi} -Z15170	192
Control negativo	69
Anticuerpo anti-PD-L1	610

Cocultivo de MDA-MB-231 y PBMC: Para evaluar si los complejos basados en Ipi podrían afectar los mecanismos inhibitorios causados por CTLA-4 y PD-L1, se usó un ensayo de linfocitos mixtos. Se cultivaron células de cáncer de mama MDA-MB-231 conjuntamente con PBMC durante seis días y se evaluó el número de células cancerosas y células T. El análisis reveló un efecto dependiente de la concentración de los complejos, con una mayor cantidad de células T y un número reducido de células cancerosas. La Figura 9A muestra la reducción en el número de células MDA-MB231 con el aumento de la concentración de los complejos. Esta reducción fue evidente para todos los complejos con el mejor efecto logrado con la construcción en la que el resto Z se sitúa en el extremo N de la cadena ligera del anticuerpo. En contraste, el anticuerpo de control ipilimumab no indujo una disminución dependiente de la concentración de las células cancerosas. Así, el bloqueo de la interacción PD-1/PD-L1 parece esencial para reducir la cantidad de células cancerosas. La Figura 9B muestra el aumento en el número de células T con una concentración en aumento de los complejos. Nuevamente, el efecto es más prominente con la construcción en la que el resto Z se sitúa en el extremo N de la cadena ligera del anticuerpo.

Ejemplo 9

Conjugación y radioetiquetaje de variantes Z de unión a PD-L1

Este ejemplo describe la conjugación y el radioetiquetaje de Z15168-Cys (SEQ ID NO:809), Z18608-Cys (SEQ ID NO:811), Z18609-Cys (SEQ ID NO:812) y Z18610-Cys (SEQ ID NO:813), clonadas y producidas como se describe en el Ejemplo 2 y el Ejemplo 6, y usadas adicionalmente para los estudios de obtención de imágenes *in vivo* descritos en los Ejemplos 10 y 11.

Materiales y procedimientos

Reducción y conjugación con NOTA: A 5 mg de la variante Z en [HEPES 20 mM, EDTA 1 mM, pH 7,2] se adicionaron tres equivalentes molares de tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP) en 0,5 ml de tampón acetato de amonio 0,2 M desgasificado (pH 7,0). La reacción se mantuvo a RT por 60 minutos antes de transferirse a un filtro centrífugo Ultracel 3K y se centrifugó a 4.000 rpm por 90 minutos. Se descartó el flujo que pasó y se adicionó 1 ml adicional de tampón acetato de amonio 0,2 M, y se repitió el proceso. La variante Z reducida se transfirió después a un segundo recipiente de reacción en 2 ml de tampón acetato de amonio 0,2 M sin oxígeno (pH 7,0). Después se adicionaron 4 mg de NOTA-maleimida (Macrocyclics) en 0,5 ml de tampón acetato de amonio 0,2 M (pH 7,0), y el recipiente de reacción se purgó con argón antes de calentar a 40 °C por 3 h, momento en el que la mezcla de reacción se transfiere a un filtro centrífugo Ultracel 3K y se centrifuga por 90 minutos a 4.000 rpm. Se descartó el flujo que pasó y se adicionaron 2 ml de agua miliQ. La centrifugación se realizó por 90 minutos adicionales y se descartó el flujo que pasó. La variante Z conjugada con NOTA purificada se recolectó en 1 ml de agua miliQ, se liofilizó y se almacenó a -70 °C antes de su uso. La pureza del producto final se determinó por LC/MS.

Radioetiquetaje: Un cartucho que contiene [^{18}F]-fluoruro se lavó primero con 1,5 ml de agua ultrapura, después el [^{18}F]-fluoruro se eluyó con 1,0 ml de KHCO_3 0,4 M. Se adicionaron 100 μl de la solución de [^{18}F]-fluoruro eluida a un vial de tallo cargado con 10 μl de ácido acético, 50 μl de AlCl_3 (2 mM en tampón de NaOAc 0,1 M, pH 4) y 125 μl de NaOAc 0,1 M, pH 4. La solución se incubó por 2 minutos a RT antes de que se adicionaran 1 mg de variante Z conjugada con NOTA en 400 μl de una solución 1:1 de acetonitrilo y NaOAc 0,1 M a pH 4, después se calentó a 100 °C por 15 minutos. Una vez completado el calentamiento, la muestra se transfirió a un vial que contenía 0,7 ml de ácido fórmico al 0,1 %, se mezcló y purificó por HPLC [columna Waters Xselect CSH C18 (250 $\times$ 10 mm, 130 μm)] mediante el uso de un gradiente de 10-30 % de MeCN durante 15 min a un caudal de 5 ml/min, el resto es ácido fórmico al 0,1 %. Se recolectó el pico correspondiente a [^{18}F]AIF-NOTA-Z#####, se eliminó el MeCN al vacío y se transfirió a un vial estéril mediante el uso de solución salina fisiológica como enjuague para dar [^{18}F]AIF-NOTA-Z#####. La actividad específica y la pureza radioquímica se determinaron mediante un sistema Waters Acquity LC/MS (Milford, MA, EE. UU.) y un detector de radio-HPLC modelo 4 de β -RAM (IN/US Systems, Brandon, FL, EE. UU.).

Resultados

Las variantes Z de unión a PD-L1, Z15168-Cys (SEQ ID NO:809), Z18608-Cys (SEQ ID NO:811), Z18609-Cys (SEQ ID NO:812) y Z18610-Cys (SEQ ID NO:813), se conjugaron específicamente con NOTA en sus respectivos residuos de cisteína C terminal únicos. El radioetiquetaje posterior con [^{18}F]AIF típicamente resultó en puridades radioquímicas de 97-100 % y actividades específicas de $14,6 \pm 6,5$ GBq/mmol. Las variantes Z radioetiquetadas se denominarán [^{18}F]AIF-NOTA-Z[#####].

Ejemplo 10

Biodistribución y obtención de imágenes *in vivo* en ratones con tumores

25 Materiales y procedimientos

Modelos animales: Los ratones hembra SCID Beige (6-8 semanas de edad, Charles River Laboratories) se alojaron en una habitación con temperatura y humedad controladas y se mantuvieron con una dieta regular. Las células LOXIMVI (línea celular de melanoma humano; PD-L1 positivo) o SUDHL-6 (PD-L1 negativo) se cultivaron en medio de crecimiento completo que contenía medio RPMI 1640 con suero bovino fetal al 10 % a 37 °C con 5 % de CO_2 . El medio de crecimiento se cambió 2 o 3 veces por semana y las células se subcultivaron en una proporción de 1:10 cuando fue necesario. Los tumores se implantaron en el hombro derecho mediante inyección subcutánea de 1×10^6 células LOXIMVI en 100 μl de PBS o 10×10^6 células SUDHL-6 en 100 μl de PBS + matrigel de factor de crecimiento reducido (1:1). Los ratones se usaron para micro-PET y estudios *ex vivo* aproximadamente 5-7 días y 3 semanas después de la inyección de las células LOXIMVI y SUDHL-6, respectivamente, cuando los tumores alcanzaron una masa de 100-400 mg.

Adquisición de datos de PET: Los ratones se anestesiaron con isoflurano (inducción 4-5 %, mantenimiento 1-3 %), se prepararon con catéteres de la vena de la cola y se colocaron en un escáner de PET dedicado para animales pequeños (microPET Focus220, Siemens Preclinical Solutions). Se obtuvo un escaneo de transmisión de 20 minutos con ^{57}Co para corregir la atenuación y dispersión de fotones. Después, se administraron 0,2-0,6 MBq de la respectiva variante Z etiquetada con [^{18}F] a través de los catéteres de la vena de la cola, y los datos de PET se recolectaron por 90 min. En un experimento de prebloqueo separado, se administraron 400 μg de Z15168-Cys conjugado con NOTA no etiquetado antes de la administración de [^{18}F]AIF-NOTA-Z15168.

Mediciones de biodistribución *ex vivo*: Inmediatamente después de la adquisición de PET, los ratones se sacrificaron. Los tumores, corazón, pulmones, bazo, hígado, riñones, sangre, plasma y músculos se recolectaron y midieron mediante el uso de un contador gamma (PerkinElmer). Para cada ratón, las medidas de biodistribución se convirtieron en unidades de valor de absorción estándar (SUV). Se dibujaron regiones de interés (ROI) en todos los tumores que podían identificarse en imágenes de PET, y se calcularon las curvas de actividad tiempo (TAC).

Resultados

Imágenes representativas de PET después de la inyección de variantes Z etiquetadas con [^{18}F] en ratones portadores de tumor mostraron la mayor absorción en riñón y vejiga. Los tumores LOX PD-L1 positivos podían verse claramente en las imágenes, mientras que los tumores SUDHL6 PD-L1 negativos no eran visibles. Las imágenes de PET representativas se muestran en la Figura 10A para [^{18}F]AIF-NOTA-Z15168. Las mediciones de biodistribución *ex vivo* a los 90 minutos después de la inyección estuvieron de acuerdo con las imágenes de PET. La captación de variantes Z etiquetadas con [^{18}F] Z15168-Cys (SEQ ID NO:809), Z18608-Cys (SEQ ID NO:811), Z18609-Cys (SEQ ID NO:812) y Z18610-Cys (SEQ ID NO:813) fue significativamente mayor en los tumores LOX que en los tumores SUDHL6 y la captación tumoral aumentó con la afinidad de unión a PD-L1 de las variantes Z (Figura 11A-B). La especificidad por la diana se confirmó en un experimento de prebloqueo en el que la preadministración de 400 μg de NOTA-Z15168 causó una reducción en la captación de [^{18}F]AIF-NOTA-Z15168 en tumores LOX (Figura 10B). Se observaron, además, cambios en la distribución, incluido un aclaramiento más rápido según lo indicado por una menor absorción en sangre a los 90 minutos. La retención del marcador renal (SUV promedio varió entre 57 y 84 en las xenografías de tumores LOX)

probablemente se deba a la recaptación tubular de proteínas, donde la etiqueta [^{18}F]AIF queda atrapada después de la escisión de las variantes Z. Para resumir, los resultados muestran que los ligandos de las variantes Z son efectivos para direccionarse a tumores PD-L1 positivos *in vivo*, y exhiben una unión específica y un aclaramiento rápido.

5 Ejemplo 11

Obtención de imágenes *in vivo* en mono Rhesus

Materiales y procedimientos

10

Los monos rhesus en ayunas se sedaron con ketamina (10 mg/kg, intramuscular). Se insertó un catéter intravenoso en las venas safenas derecha e izquierda y los animales se mantuvieron con anestesia con propofol (5 mg/kg para inducción y 0,45 mg/kg/min durante todo el procedimiento de escaneo). Después de la inducción inicial con propofol, el animal se intubó y se mantuvo en una mezcla de oxígeno/aire ventilado a aproximadamente 10 cm³/kg/aliento, y 23 respiraciones por minuto. Los animales se instrumentaron con una sonda de temperatura, un oxímetro de pulso y un monitor de CO₂ espiratorio final. La temperatura corporal se mantuvo mediante el uso de almohadillas calefactoras del módulo K. La terapia de fluido general se mantuvo con solución de Ringer lactato (10 ml/kg/h i.v.) durante todo el procedimiento de escaneo. Se administraron 84-138 MBq de [^{18}F]AIF-NOTA-Z15168 y 147-227 MBq de [^{18}F]AIF-NOTA-Z18609, respectivamente, como una infusión de 2 minutos. El escaneo dinámico de todo el cuerpo se inició al comienzo de la inyección del marcador y se adquirió por 180 min mediante el uso de un escáner de PET/CT TPTV 64 de Siemens Biograph. La reconstrucción de todo el cuerpo se realizó mediante el uso del software suministrado por el proveedor del escáner de PET/CT. El análisis de imagen de PET se realizó mediante el uso de un software personalizado basado en Matlab.

20

25

Resultados

Las imágenes de proyección de intensidad máxima representativas de monos rhesus administrados con [^{18}F]AIF-NOTA-Z15168 y [^{18}F]AIF-NOTA-Z18609, respectivamente, se muestran en la Figura 12A-B y los gráficos de la absorción media del marcador (~ 120-180 min) se muestran en la Figura 12C. Al igual que en los ratones, la mayor absorción se observó en el riñón (SUV ≈ 100-112) y la vejiga, pero se observó, además, un direccionamiento a ganglios linfáticos y bazo, lo que es consistente con la expresión de PD-L1.

30

Lista por ítems de las realizaciones

35

1. Polipéptido de unión a PD-L1, que comprende un motivo de unión a PD-L1 BM, cuyo motivo consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

i) ERNX₄AAX₇EIL X₁₁LPNLX₁₆X₁₇X₁₈QX₂₀WAFIWX₂₆LX₂₈D

en la que, independientemente uno del otro,

40

X₄ se selecciona de A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;

X₇ se selecciona de A, E, F, H, N, Q, S, T, V, W y Y;

X₁₁ se selecciona de A, D, E, F, H, K, L, N, Q, R, S, T, V, W y Y;

X₁₆ se selecciona de N y T;

X₁₇ se selecciona de A, H, K, N, Q, R y S;

45

X₁₈ se selecciona de A, D, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;

X₂₀ se selecciona de H, I, K, L, N, Q, R, T, V y Y;

X₂₆ se selecciona de K y S; y

X₂₈ se selecciona de A, D y E;

y

50

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

2. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 1, en el que en la secuencia i)

55

X₄ se selecciona de A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;

X₇ se selecciona de E, F, H, N, Q, S, T, V, W y Y;

X₁₁ se selecciona de A, D, H, L, Q, R, T, V, W y Y;

X₁₆ se selecciona de N y T;

X₁₇ se selecciona de A, H, K, N, Q, R y S;

60

X₁₈ se selecciona de A, D, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;

X₂₀ se selecciona de H, I, K, L, Q, R, T, V y Y;

X₂₆ se selecciona de K y S; y

X₂₈ se selecciona de A, D y E.

65

3. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 1, en el que en la secuencia i)

X₄ se selecciona de A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;
 X₇ se selecciona de A, E, F, H, N, Q, S, T, V, W y Y;
 X₁₁ se selecciona de A, D, E, F, H, K, L, N, Q, R, S, T, V, W y Y;
 X₁₆ se selecciona de N y T;
 X₁₇ se selecciona de A, H, K, N, Q, R y S;
 X₁₈ se selecciona de A, D, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;
 X₂₀ se selecciona de H, I, K, L, N, Q, R, T, V y Y;
 X₂₆ se selecciona de K y S; y
 X₂₈ se selecciona de A, D y E.

4. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 2 o 3, en los que en la secuencia i)

X₄ se selecciona de A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T y V;
 X₇ se selecciona de F, H, Q y Y;
 X₁₁ se selecciona de H, Q, W y Y;
 X₁₆ se selecciona de N y T;
 X₁₇ se selecciona de A, H, K, N, Q y S;
 X₁₈ se selecciona de A, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;
 X₂₀ se selecciona de H, I, K, Q, R y V;
 X₂₆ se selecciona de K y S; y
 X₂₈ se selecciona de A y D.

5. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-4, en los que la secuencia i) cumple al menos cuatro de las siete condiciones I-VII:

I. X₇ se selecciona de F, H, Q y Y;
 II. X₁₁ se selecciona de H y Y;
 III. X₁₆ es T;
 IV. X₁₇ se selecciona de N, Q y S;
 V. X₂₀ se selecciona de H, I, K y R;
 VI. X₂₆ es K; y
 VII. X₂₈ es A o D.

6. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 5, en el que la secuencia i) cumple al menos cinco de las siete condiciones I-VII.

7. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 6, en el que la secuencia i) cumple al menos seis de las siete condiciones I-VII.

8. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 7, en el que la secuencia i) cumple las siete condiciones I-VII.

9. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-8, en el que X₇X₁₁X₂₀ se selecciona de FYK y YYK.

10. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-9, en el que X₁₁X₁₇X₂₀ se selecciona de YNK y YQK.

11. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-10, en el que X₁₁X₁₈X₂₀ es YAK.

12. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior, en el que la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-808.

13. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 12, en el que la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 774-796.

14. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 13, en el que la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 774-787.

15. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 14, en el que la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 775, 776, 779-781 y 784-786, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 780, 781, 784 y 786, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 781 y 784, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776 y 784 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776 y 781, por ejemplo, el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 776 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 781 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 784.

16. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 15, en el que la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 774, 775, 780-786, tales como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 775, 780, 781, 784 y 786.

17. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 14-16, en donde la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93.

18. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 17, en el que la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-24.
19. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 18, en el que la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-12, 14 y 17-21.
20. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 19, en el que la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-12 y 17, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-5 y 17, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2 y 17.
21. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 19, en el que la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 4, 5, 6, 9, 14 y 18-21, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:4, 5, 18 y 21, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:4, 5 y 21.
22. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 20 o 21, en el que la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en la SEQ ID NO:1.
23. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 20 o 21, en el que la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en la SEQ ID NO:4.
24. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 20 o 21, en el que la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en la SEQ ID NO:5.
25. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 21, en el que la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en la SEQ ID NO:21.
26. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior, en el que dicho motivo de unión a PD-L1 forma parte de un dominio proteico de haz de tres hélices.
27. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 26, en el que dicho motivo de unión a PD-L1 forma esencialmente parte de dos hélices con un lazo de interconexión, dentro de dicho dominio proteico de haz de tres hélices.
28. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 27, en el que dicho dominio proteico de haz de tres hélices se selecciona de dominios de receptores bacterianos.
29. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 28, en el que dicho dominio proteico de haz de tres hélices se selecciona de dominios de la proteína A de *Staphylococcus aureus* o derivados de los mismos.
30. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior, que comprende un módulo de unión *BMod*, cuya secuencia de aminoácidos se selecciona de:
- iii) K-[BM]-DPSQSX_aX_bLLX_cEAKKLX_dX_eX_fQ;
en la que
- [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en uno cualquiera de los ítems 1-25;
X_a se selecciona de A y S;
X_b se selecciona de N y E;
X_c se selecciona de A, S y C;
X_d se selecciona de E, N y S;
X_e se selecciona de D, E y S; y
X_f se selecciona de A y S; y
- iv) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 93 % de identidad con una secuencia definida en iii).
31. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior, en el que la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-808.
32. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 31, en el que la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 774-796.
33. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 32, en el que la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 774-787.
34. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 33, en el que la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 775, 776, 779-781 y 784-786, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 780, 781, 784 y 786, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 781 y 784, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776 y 784 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776 y 781, por ejemplo, el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 776 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 781 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 784.
35. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 33, en el que la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 774, 775 y 780-786, tales como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 775, 780, 781, 784 y 786.
36. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 33-35, en donde la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93.

37. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 36, en el que la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-24.
38. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 37, en el que la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-12, 14 y 17-21.
39. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 38, en el que la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-12 y 17, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-5 y 17, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2 y 17.
40. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 38, en el que la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 4, 5, 6, 9, 14 y 18-21, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:4, 5, 18 y 21, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:4, 5 y 21.
41. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 40 o 41, en el que la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en la SEQ ID NO:1.
42. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 40 o 41, en el que la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en la SEQ ID NO:4.
43. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 40 o 41, en el que la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en la SEQ ID NO:5.
44. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 41, en el que la secuencia iii) corresponde a la secuencia desde la posición 7 hasta la posición 55 en la SEQ ID NO:21.
45. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:
- v) YA-[BMod]-AP;
 en la que [BMod] es un módulo de unión a PD-L1 como se define en uno cualquiera de los ítems 30-44; y
 vi) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con una secuencia definida en v).
46. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-44, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:
- vii) FN-[BMod]-AP;
 en la que [BMod] es un módulo de unión a PD-L1 como se define en uno cualquiera de los ítems 30-44; y
 viii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con una secuencia definida en vii).
47. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

ADNNFNK-[BM]-DPSQSANLLSEAKKLNESQAPK;
 ADNKFNK-[BM]-DPSQSANLLAEAKKLNDQAQAPK;
 5 ADNKFNK-[BM]-DPSVSKEILAEAKKLNDQAQAPK;
 ADAQQNNFNK-[BM]-DPSQSTNVLGEAKKLNESQAPK;
 10 AQHDE-[BM]-DPSQSANVLGEAQKLNDQAPK;
 VDNKFNK-[BM]-DPSQSANLLAEAKKLNDQAQAPK;
 15 AEAKYAK-[BM]-DPSESSELLSEAKKLNKSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNDQAQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNDQAPK;
 20 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDQAPK;
 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDQAP;
 25 AEAKFAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDQAPK;
 AEAKFAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDQAP;
 30 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLNDQAQAPK;
 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;
 35 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSESQAP;
 AEAKFAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;
 AEAKFAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSESQAP;
 40 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLSEAQAPK;
 AEAKYAK-[BM]-QPEQSSELLSEAKKLSESQAPK;
 45 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLESSQAPK;
 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLESSQAP;
 50 AEAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEAKKLESAQAPK;
 AEAKYAK-[BM]-QPEQSSELLSEAKKLESSQAPK;

AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSDSQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSDSQAP;
 5 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLAEA KKLSDSQAPK;
 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLAEA KKLSDAQAPK;
 10 AEAKEYAK-[BM]-QPEQSSELLSEAKKLSDSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSDSQAPK;
 15 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEA KKLNDASQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEA KKLSEAQAPK;
 20 VDAKYAK-[BM]-QPEQSSELLSEAKKLSESQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLESSQAPK;
 25 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEA KKLESAQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-QPEQSSELLSEAKKLESSQAPK;
 30 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSDSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEA KKLSDSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEA KKLSDAQAPK;
 35 VDAKYAK-[BM]-QPEQSSELLSEAKKLSDSQAPK;
 VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLAEA KKLNKAQAPK;
 40 AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLAEA KKLNKAQAPK; y
 ADAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSDSQAPK;

en las que [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en uno cualquiera de los ítems 1-25.

45 48. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-47, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

xvii) VDAKYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSDSQAPK;

en la que [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en uno cualquiera de los ítems 1-25; y

50 xviii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 89 % de identidad con la secuencia definida en xvii).

49. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-47, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

55 xix) AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLSESQAPK;

en la que [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en uno cualquiera de los ítems 1-25; y

xx) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 89 % de identidad con la secuencia definida en xix).

60 50. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-47, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

xxi) AEAKEYAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLNDSDSQAPK;

en la que [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en uno cualquiera de los ítems 1-25; y

xxii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 89 % de identidad con la secuencia definida en xxi).

65

51. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-47, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

xxiii) AEAKFAK-[BM]-DPSQSSELLSEAKKLND SQAPK;

en la que [BM] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en uno cualquiera de los ítems 1-25; y

xxiv) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 89 % de identidad con la secuencia definida en xxiii).

52. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem precedente, en el que la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-814.

53. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 52, en el que la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 774-796 y 809-814.

54. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 53, en el que la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 774-787 y 809-814.

55. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 54, en el que la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 775, 776, 779-781, 784-786 y 809-814, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 780, 781, 784, 786 y 809-814, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 781, 784 y 809-814, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 784, 809 y 811-814 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 781, 809 y 811-814, por ejemplo, el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 776, 809 y 811-814 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 781, 809 y 811-814 o el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 784 y 811-814.

56. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 55, en el que la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, 774, 775, 780-786 y 810-814, como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, SEQ ID NO:775, 780, 781, 784, 786 y 810-814.

57. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 54-56, en el que la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 811-813.

58. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 57, en el que la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-24 y 811-813.

59. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 58, en el que la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-12, 14, 17-21 y SEQ ID NO:811-812.

60. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 59, en el que la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-12, 17, 811 y 812, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-5, 17, 811 y 812, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2, 17, 811 y 812.

61. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 58, en el que la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 4, 5, 6, 9, 14, 18, 19, 20, 21 y 811, tal como el grupo que consiste en la SEQ ID NO:4, 5, 18 y 21, tal como el grupo que consiste en la SEQ ID NO:4, 5 y 21.

62. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 60 o 61, en los que la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en la SEQ ID NO:1 u 811.

63. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 60, en el que la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en la SEQ ID NO:2 u 812.

64. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 60 o 61, en los que la secuencia xvii) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en la SEQ ID NO:4.

65. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 60 o 61, en los que la secuencia xvii) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en la SEQ ID NO:5.

66. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 61, en el que la secuencia xvii) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en la SEQ ID NO:21.

67. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior, que es capaz de bloquear la señalización dependiente de PD-L1.

68. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 67, en el que la concentración inhibitoria máxima media (IC₅₀) del bloqueo es como máximo 5×10^{-8} M, tal como máximo 1×10^{-8} M, tal como máximo 5×10^{-9} M, tal como máximo $3,5 \times 10^{-9}$ M, tal como máximo 1×10^{-9} M, tal como máximo 5×10^{-10} M, tal como máximo 1×10^{-10} M.

69. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior, que es capaz de bloquear la interacción de PD-L1 con PD-1.

70. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior, que es capaz de unirse a PD-L1 de manera tal que el valor de K_D de la interacción es como máximo 2×10^{-8} M, tal como máximo 1×10^{-8} M, tal como máximo 1×10^{-9} M, tal como máximo 5×10^{-10} M, tal como máximo 3×10^{-10} M.

71. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior, que es capaz de unirse a PD-L1 de manera tal que el valor de k_d de la interacción es como máximo $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, tal como máximo $6 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

72. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior, que es capaz de unirse a PD-L1 de manera tal que el valor de EC50 de la interacción sea como máximo 1×10^{-9} M, tal como máximo 1×10^{-10} M, tal como máximo 7×10^{-11} M.
73. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior, en el que dicho PD-L1 es PD-L1 humano.
- 5 74. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior que comprende aminoácidos adicionales en el extremo C terminal y/o N terminal.
75. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 74, en el que dicho aminoácido adicional mejora la producción, purificación, estabilización *in vivo* o *in vitro*, acoplamiento o detección del polipéptido.
- 10 76. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem anterior en forma multimérica, que comprende al menos dos unidades de monómero del polipéptido de unión a PD-L1, cuyas secuencias de aminoácidos pueden ser iguales o diferentes.
77. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 76, en el que dichas unidades de monómero del polipéptido de unión a PD-L1 se acoplan covalentemente entre sí.
- 15 78. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con el ítem 77, en el que las unidades de monómero del polipéptido de unión a PD-L1 se expresan como una proteína de fusión.
79. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 76-78, en forma dimérica.
80. Proteína de fusión o conjugado que comprende
- 20 – un primer resto que consiste en un polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquier ítem precedente; y
- un segundo resto que consiste en un polipéptido que tiene una actividad biológica deseada.
81. Proteína de fusión o conjugado de acuerdo con el ítem 80, en el que dicha actividad biológica deseada es una actividad terapéutica.
- 25 82. Proteína de fusión o conjugado de acuerdo con el ítem 80, en el que dicha actividad biológica deseada es una actividad de unión.
83. Proteína de fusión o conjugado de acuerdo con el ítem 80, en el que dicha actividad biológica deseada es una actividad enzimática.
84. Proteína de fusión o conjugado de acuerdo con el ítem 82, en el que dicha actividad de unión es la actividad de unión a albúmina que aumenta la semivida *in vivo* de la proteína de fusión o conjugado.
- 30 85. Proteína de fusión o conjugado de acuerdo con el ítem 84, en el que dicho segundo resto comprende el dominio de unión a albúmina de la proteína estreptocócica G o un derivado del mismo.
86. Proteína de fusión o conjugado de acuerdo con el ítem 82, en donde dicha actividad de unión actúa para bloquear una actividad biológica.
87. Proteína de fusión o conjugado de acuerdo con el ítem 81, en donde el segundo resto es un polipéptido terapéuticamente activo.
- 35 88. Proteína de fusión o conjugado de acuerdo con el ítem 87, en el que el segundo resto es un agente modificador de la respuesta inmune.
89. Proteína de fusión o conjugado de acuerdo con el ítem 87, en el que el segundo resto es un agente anticancerígeno.
90. Proteína de fusión o conjugado de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 80-83 y 86-89, en el que el segundo resto se selecciona del grupo que consiste en enzimas endógenas humanas, hormonas, factores de crecimiento, quimiocinas, citocinas y linfocinas.
- 40 91. Proteína de fusión de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 80-91, en los que el segundo resto comprende, además, un enlazador.
92. Complejo, que comprende al menos un polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con uno cualquiera de los ítems anteriores y al menos un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
- 45 93. Complejo de acuerdo con el ítem 92, en el que dicho al menos un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos de longitud completa, fragmentos Fab, fragmentos Fab', fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fc, fragmentos Fv, fragmentos Fv de cadena sencilla (scFv), (scFv)₂ y anticuerpos de dominio.
- 50 94. Complejo de acuerdo con el ítem 93, en el que dicho al menos un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos de longitud completa, fragmentos Fab y fragmentos scFv.
95. Complejo de acuerdo con el ítem 94, en el que dicho al menos un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo de longitud completa.
- 55 96. Complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 92-95, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
97. Complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 92-96, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados y anticuerpos quiméricos, y fragmentos de unión a antígeno de los mismos.
- 60 98. Complejo de acuerdo con el ítem 97, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo humano o humanizado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
99. Complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 92-98, en el que dicho polipéptido de unión a PD-L1 se une al extremo C o al extremo N de la cadena pesada o la cadena ligera de dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.
100. Complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 92-99, que comprende, además, un enlazador.

101. Complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 92-100, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene afinidad por un antígeno, por ejemplo, un antígeno asociado con una enfermedad infecciosa, o un antígeno asociado con cáncer.
- 5 102. Proteína de fusión o conjugado de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 79-90 o complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 92-101, en el que dicho segundo resto o dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un inhibidor seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de:
- 10 PD-1, CTLA-4, inmunoglobulina de células T y mucina que contiene proteína-3 (TIM-3), galectina-9 (GAL-9), gen-3 de activación de linfocitos (LAG-3), PD-L2, homólogo 3 de B7 (B7-H3), homólogo 4 de B7 (B7-H4), supresor de Ig del dominio V de la activación de células T (VISTA), molécula 1 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario (CEACAM1), atenuador de linfocitos B y T (BTLA), receptor 1 del factor estimulante de colonias (CSF1R), mediador de entrada del virus del herpes (HVEM), receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina (KIR), adenosina, receptor de adenosina A2a (A2aR), CD200-CD200R y dominio ITIM e Ig de células T.
- 15 103. Proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con el ítem 102, en el que dicho segundo resto, anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un inhibidor de PD-1, tal como un inhibidor seleccionado del grupo que consiste en nivolumab, pidilizumab, BMS 936559, MPDL3280A y pembrolizumab, tal como pembrolizumab.
104. Proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con el ítem 102, en el que dicho segundo resto, fragmento de unión a anticuerpo o antígeno del mismo es un inhibidor de CTLA-4, tal como un inhibidor seleccionado del grupo que consiste en belatacept, abatacept e ipilimumab, tal como ipilimumab.
- 20 105. Proteína de fusión o conjugado de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 80-91 o complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 92-101, en el que dicho segundo resto o fragmento de unión a anticuerpo o antígeno del mismo es un agonista seleccionado del grupo que consiste en agonistas de CD134, CD40, 4-1BB y proteína relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides (GITR).
106. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-105, que comprende, además, una etiqueta.
- 25 107. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con el ítem 106, en el que dicho marcador se selecciona del grupo que consiste en metales y tintes fluorescentes, tintes cromóforos, compuestos quimioluminiscentes y proteínas bioluminiscentes, enzimas, radionucleidos, partículas radiactivas y etiquetas de reconocimiento de predireccionamiento.
108. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con el ítem 107, que comprende un entorno quelante proporcionado por un quelante de poliaminopolicarboxilato conjugado con el polipéptido de unión a PD-L1 mediante un grupo tiol de un residuo de cisteína o un grupo amina de un residuo de lisina.
- 30 109. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con el ítem 106, que comprende una etiqueta de reconocimiento de predireccionamiento que forma parte de un par complementario de restos de predireccionamiento, por ejemplo seleccionados de stept(avidina)/biotina, oligonucleótido/oligonucleótido complementario tales como ADN/ADN complementario, ARN/ARN complementario, ácido nucleico de fosforotioato/ácido nucleico de fosforotioato complementario y ácido nucleico de péptido/ácido nucleico de péptido complementario y morfolinol/morfolinol complementarios.
- 35 110. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con el ítem 109, en el que dicha etiqueta de reconocimiento de predireccionamiento es una etiqueta de ácido nucleico de péptido.
- 40 111. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 110, en el que dicha etiqueta de reconocimiento de predireccionamiento es una secuencia de ácido nucleico de péptido de 10-20 mer, tal como una secuencia de ácido nucleico peptídico de 15 mer.
112. Un polinucleótido que codifica un polipéptido de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-105.
113. Un vector de expresión que comprende un polinucleótido de acuerdo con el ítem 112.
- 45 114. Célula huésped que comprende un vector de expresión de acuerdo con el ítem 113.
115. Procedimiento para producir un polipéptido de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-105, que comprende
- cultivar una célula huésped de acuerdo con el ítem 114 bajo condiciones permisivas de expresión de dicho polipéptido a partir de dicho vector de expresión, y
 - 50 – aislar dicho polipéptido.
116. Composición que comprende un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-111 y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55 117. Composición de acuerdo con el ítem 116, que comprende, además, al menos un agente activo adicional, tal como un agente seleccionado de un agente modificador de la respuesta inmune y un agente anticancerígeno.
118. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-111 o una composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 116-117 para administración oral, tópica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, pulmonar, transdérmica, intramuscular, intranasal, bucal, sublingual o por supositorios, tal como para administración tópica.
- 60 119. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-111 o una composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 116-117 para uso como un medicamento, un agente de diagnóstico y/o un agente de pronóstico.
120. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para usar de acuerdo con el ítem 119 como un medicamento.
- 65 121. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para usar de acuerdo con el ítem 119 como un agente de diagnóstico y/o un agente de pronóstico.

122. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para usar como un medicamento de acuerdo con el ítem 120, en el que dicho polipéptido, proteína de fusión, conjugado o composición modula la función PD-L1 *in vivo*.

123. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para usar de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 119-121 en el tratamiento, pronóstico o diagnóstico de un trastorno relacionado con PD-L1.

124. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para usar de acuerdo con el ítem 122, en el que dicho trastorno relacionado con PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en enfermedades infecciosas y cánceres.

125. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para usar de acuerdo con el ítem 124, en el que dicho trastorno relacionado con PD-L1 es una enfermedad infecciosa, tal como una infección viral crónica, por ejemplo, seleccionada del grupo que consiste en virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC).

126. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para usar de acuerdo con el ítem 124, en el que dicho trastorno relacionado con PD-L1 es cáncer, tal como un cáncer seleccionado del grupo que consiste en:

- cánceres que manifiestan tumores sólidos, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en cáncer de piel, tal como melanoma y cáncer de piel no melanoma (NMSC); cánceres de pulmón, tales como cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC); cáncer de cabeza y cuello; carcinoma de células renales (RCC); cáncer de vejiga; cáncer de mama; cáncer colorrectal; cáncer gástrico; cáncer de ovarios; cáncer pancreático; cáncer de próstata; glioma glioblastoma; carcinoma de hígado; cáncer de vesícula biliar; cáncer de tiroides; cáncer de hueso; cáncer cervical; cáncer uterino; cáncer de vulva; cáncer endometrial; cáncer testicular; cáncer de riñón; carcinoma esofágico; cánceres de cerebro/CNS; cánceres neuronales; mesotelioma; sarcomas; adenocarcinoma de intestino delgado; y tumores malignos pediátricos; y
- cánceres que manifiestan tumores no sólidos, por ejemplo, leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda y mieloma múltiple.

127. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para usar de acuerdo con el ítem 126, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en melanoma, NSCLC, cáncer de cabeza y cuello, RCC, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer pancreático y cáncer de próstata, tal como seleccionado del grupo que consiste en melanoma, NSCLC, cáncer de cabeza y cuello, RCC y cáncer de vejiga.

128. Procedimiento de tratamiento de un trastorno relacionado con PD-L1, que comprende administrar a un sujeto que necesite del mismo una cantidad eficaz de un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-111 o una composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 116-117.

129. Procedimiento de acuerdo con el ítem 128, en el que dicho trastorno relacionado con PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en enfermedad infecciosa y cáncer.

130. Procedimiento de acuerdo con el ítem 129, en el que dicho trastorno relacionado con PD-L1 es una enfermedad infecciosa, tal como una infección viral crónica, por ejemplo, seleccionada del grupo que consiste en virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV).

131. Procedimiento de acuerdo con el ítem 129, en el que dicho trastorno relacionado con PD-L1 es cáncer, tal como un cáncer seleccionado del grupo que consiste en:

- cánceres que manifiestan tumores sólidos, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en cáncer de piel, tal como melanoma y cáncer de piel no melanoma (NMSC); cánceres de pulmón, tales como cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC); cáncer de cabeza y cuello; carcinoma de células renales (RCC); cáncer de vejiga; cáncer de mama; cáncer colorrectal; cáncer gástrico; cáncer de ovarios; cáncer pancreático; cáncer de próstata; glioma glioblastoma; carcinoma de hígado; cáncer de vesícula biliar; cáncer de tiroides; cáncer de hueso; cáncer cervical; cáncer uterino; cáncer de vulva; cáncer endometrial; cáncer testicular; cáncer de riñón; carcinoma esofágico; cánceres de cerebro/CNS; cánceres neuronales; mesotelioma; sarcomas; adenocarcinoma de intestino delgado; y tumores malignos pediátricos; y
- cánceres que manifiestan tumores no sólidos, por ejemplo, leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda y mieloma múltiple.

132. Procedimiento de acuerdo con el ítem 131, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en melanoma, NSCLC, cáncer de cabeza y cuello, RCC, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer pancreático y cáncer de próstata, tal como seleccionado del grupo que consiste en melanoma, NSCLC, cáncer de cabeza y cuello, RCC y cáncer de vejiga.

133. El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 131-132, que comprende las etapas de:

- poner en contacto al sujeto con un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 109-111 que comprende una etiqueta de reconocimiento de predireccionamiento, o con una composición que comprende dicho polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo, y

- poner en contacto al sujeto con un resto de predireccionamiento complementario, que comprende un radionucleido.

134. Procedimiento para detectar PD-L1, que comprende proporcionar una muestra sospechosa de contener PD-L1, poner en contacto dicha muestra con un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-111 o una composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 116-117, y detectar la unión del polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para indicar la presencia de PD-L1 en la muestra.

135. Procedimiento para determinar la presencia de PD-L1 en un sujeto, que comprende las etapas de:

a) poner en contacto al sujeto, o una muestra aislada del sujeto, con un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-111 o una composición de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 116-117, y

b) obtener un valor correspondiente a la cantidad de polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o composición que se une en dicho sujeto o a dicha muestra.

136. Procedimiento de acuerdo con el ítem 135, en el que dicho polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo está de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 109-111, o dicha composición comprende dicho polipéptido, proteína de fusión, conjugado o complejo de unión a PD-L1 y la etapa a) comprende, además, poner en contacto al sujeto con un resto de predireccionamiento complementario etiquetado con una etiqueta detectable, tal como una etiqueta de radionucleidos.

137. Procedimiento de acuerdo con el ítem 135 o 136, que comprende, además, una etapa de comparar dicho valor con una referencia.

138. Procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 134-137, en los que dicho sujeto es un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano.

139. Procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 134-138, en el que el procedimiento se realiza *in vivo*.

140. Procedimiento de acuerdo con el ítem 139, que es un procedimiento para la obtención de imágenes médicas en el que

- la etapa a) comprende la administración sistémica de dicho polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición a un sujeto mamífero;
- dicho polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo, composición o resto de predireccionamiento comprende una etiqueta de radionucleidos adecuada para la obtención de imágenes médicas; y
- la etapa b) comprende obtener una o más imágenes de al menos una parte del cuerpo del sujeto mediante el uso de un instrumento de obtención de imágenes médicas, dicha(s) imagen(es) indica(n) la presencia del radionucleido dentro del cuerpo.

Listado de secuencias

<110> AFFIBODY AB

<120> NUEVO POLIPÉPTIDO

<130> 21084269

<150> EP15192364.6

<151> 2015-10-30

<150> EP16157154.2

<151> 2016-02-24

<160> 836

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 1

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 2
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 2

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 3
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 4
<211> 58
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 4

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 5

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 5

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 6

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 6

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 7

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 7

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 8

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 8

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 9

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 9

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 10

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 11

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 11

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 12

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 12

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile

1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 13

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 13

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 14

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 14

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 15

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 15

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 16

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 16

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 17

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 17

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 18

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 18

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 19

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 19

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

10

<210> 20

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 20

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 21

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 21

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 22
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 22

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 23
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 23

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 24
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 24

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15
    
```

ES 2 773 504 T3

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ser Tyr Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 25

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 25

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 26

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 26

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 27

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 27

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 28

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 28

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

15

<210> 29

<211> 58

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

25 <400> 29

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

30 <210> 30

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

5

<400> 30

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10

<210> 31

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 31

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

20

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

25

<210> 32

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 32

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 33

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 33

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 34

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 34

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 35

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 35

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 36

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 36

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 37

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 37

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Val Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 38
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 38

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 39
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 39

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 40
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 40

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 41

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 41

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 42

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 42

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 43

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 43

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 44

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 44

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 45

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

25

<400> 45

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 46
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 46

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 47
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 47

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 48
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 48

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 49
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 49

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

15 <210> 50
<211> 58
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

25 <400> 50

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

30 <210> 51
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 51

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 52

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 52

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 53

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

25

<400> 53

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 54
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 54

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 55
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 55

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 56
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 56

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 57

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 57

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 58

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 58

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 59

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 773 504 T3

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 59

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 60

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 60

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 61

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 61

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 62
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 62

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 63
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 63

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 64
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 64

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55
    
```

<210> 65

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 65

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55
    
```

20

<210> 66

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 66

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 67

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 67

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 68

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 68

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 69

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 69

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 70

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 70

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 71

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 71

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 72

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 72

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 73

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 73

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 74

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 74

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

<210> 75

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 75

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

20

<210> 76

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 76

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 77

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 77

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 78

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 78

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 79

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 79

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 80

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 80

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 81

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 81

25

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 82
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 82

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

15

<210> 83
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 83

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 84
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 84

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 85

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 85

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 86

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 86

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 87

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 87

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

10

<210> 88

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 88

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 89

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 89

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 90

<211> 58

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 90

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

10 <210> 91

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 91

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 92

<211> 58

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30 <400> 92

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
 1          5          10          15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 93
 <211> 58
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
 10 <400> 93

 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
 1 5 10 15

 Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Thr Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

 15 <210> 94
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

 <400> 94

 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

 Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 25 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

 30 <210> 95
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

 <400> 95

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 96

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 96

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Tyr Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 97

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 97

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 98

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 98

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Glu Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 99

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 99

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Ser Glu Ile
1          5          10          15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 100

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 100

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 101
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 101

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Glu Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 102
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 102

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Trp Ser Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 103
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 103

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 104

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 104

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 105

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 105

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 106

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 106

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asp Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 107

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 107

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Ser Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 108

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

25

<400> 108

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Ala His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 109
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 109

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 110
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 110

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Asp Glu Ile
1          5          10          15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asp Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 111
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 111

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 112
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 112

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Ile Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

15 <210> 113
<211> 58
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

25 <400> 113

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

30 <210> 114
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 114

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 115

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 115

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 116

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

25

<400> 116

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 117
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 117

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50          55
    
```

<210> 118
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 118

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50          55
    
```

25

<210> 119
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 119

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 120

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 120

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 121

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 121

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 122

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 122

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 123

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 123

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Trp Ala Ala Ala Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

50

55

<210> 124

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 124

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 125
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 125

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 126
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 126

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 127
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 127

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Gln Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 128

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 128

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 129

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 129

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 130

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 130

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 131

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 131

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 132

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 132

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Ala Glu Ile
1          5          10          15

Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Lys Lys Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 133

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 133

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 134

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 134

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15

Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 135

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 135

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 136

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 136

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Trp Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 137

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 137

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
 1              5              10              15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
              20              25              30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
              35              40              45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
              50              55

```

<210> 138

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 138

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
              1              5              10              15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
              20              25              30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
              35              40              45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
              50              55

```

20

<210> 139

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 139

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Leu Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 140

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 140

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 141

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 141

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asp Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 142

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 142

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 143

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 143

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 144

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 144

25

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Glu Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 145
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 145

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

15

<210> 146
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 146

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Thr Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 147
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 147

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 148

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 148

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 149

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 149

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15

Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 150

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 150

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Trp Glu Ile
1          5          10          15
Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Glu Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

10

<210> 151

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 151

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 152

<211> 58

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 152

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ala Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```


<210> 153
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 153

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 154
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 154

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 155
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 155

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Trp Glu Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 156
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 156

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 157
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 157

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 158
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 158

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 159

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 159

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 160

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 160

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Phe Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 161
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 161

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 162
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 162

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Asn Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 163
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 163

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 164
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 164

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Glu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 165
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 165

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 166
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 166

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10           15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 167

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 167

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

20

<210> 168

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 168

30

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1           5           10           15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ser Leu Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 169
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 169

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 170
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 170

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Glu Glu Ile
1          5          10          15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 171
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 171

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Thr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 172
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 172

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 173
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 173

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 174
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 174

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Phe Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

          Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

10

<210> 175

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 175

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

          Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 176

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 176

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

          Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 177
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 177

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1      5      10      15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20      25      30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35      40      45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50      55
    
```

<210> 178
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 178

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
1      5      10      15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gly Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20      25      30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35      40      45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50      55
    
```

<210> 179
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 179

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1      5      10      15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20      25      30
    
```

ES 2 773 504 T3

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 180
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 180

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 181
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 181

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 182
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 182

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 183

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 183

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 184

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 184

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 185

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 185

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 186

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 186

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Lys Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

50

55

<210> 187

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 187

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 188

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 188

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 189

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 189

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 190

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 190

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10           15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

<210> 191

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 191

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10           15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Arg His Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

20

<210> 192

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 192

ES 2 773 504 T3

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 193
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
 <400> 193

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 194
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
 <400> 194

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 195
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 195

5

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 196

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 196

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20

<210> 197

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 197

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 198

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 198

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 199

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 199

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 200

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 200

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

<210> 201

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 201

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

20

<210> 202

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 202

30

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 203

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 203

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 204

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 204

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 205

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 205

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 206

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 206

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 207

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

25

<400> 207

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 208
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 208

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Phe Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

15

<210> 209
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 209

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 210
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 210

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 211
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 211

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 212
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 212

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 213
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 213

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

10

<210> 214

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 214

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 215

<211> 58

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 215

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```


<210> 216
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 216

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 217
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 217

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 218
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 218

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Ile Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ala Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 219

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 219

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 220

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 220

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 221

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 221

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 222

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 222

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 223

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

25

<400> 223

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ala Arg Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 224
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 224

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Ala Leu Pro Asn Leu Thr Arg Gln Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 225
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 225

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Val Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 226
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 226

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Phe Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 227
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 227

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 228
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 228

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 229
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 229

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 230

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 230

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 231

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 231

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Arg Glu Gln Glu Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 232
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 232

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asp Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 233
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 233

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 234
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 234

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ile Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 235
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 235

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 236
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 236

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 237
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 237

5

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10

<210> 238

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 238

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20

<210> 239

<211> 58

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 239

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 240
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 240

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 241
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 241

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 242
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 242

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Glu Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

35

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 243
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 243

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 244
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 244

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 245
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 245

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Trp Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 246

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 246

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 247

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 247

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 248

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 248

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 249

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 249

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

50

55

<210> 250

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 250

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 251
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 251

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Asp Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 252
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 252

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Lys Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 253
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 253

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 254

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 254

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asp Glu Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

```

```

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50           55

```

20

<210> 255

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 255

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 256

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 256

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 257

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 257

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 258

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 258

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 259

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 259

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Glu Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Phe Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 260

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 260

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 261

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 261

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 262

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 262

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 263

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 263

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Ala Glu Ile
1           5           10           15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

<210> 264

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 264

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala His Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

20

<210> 265

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 265

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 266

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 266

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 267

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 267

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 268

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 268

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Glu Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Lys Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 269

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 269

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Thr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ala Lys Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 270

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 270

25

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asp Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 271
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 271

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

15

<210> 272
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 272

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Phe Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 273
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 273

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Gln Tyr Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 274

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 274

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 275

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 275

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 276

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 276

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

10

<210> 277

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 277

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15
Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 278

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 278

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Thr Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```


<210> 279
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 279

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 280
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 280

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 281
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 281

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 282
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 282

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 283
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 283

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 284
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 284

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Gln Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 285

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 285

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 286

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 286

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 287
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 287

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala His Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 288
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 288

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Asn Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 289
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 289

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asp Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 290

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 290

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 291

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 291

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Trp Asp Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 292

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 292

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1           5           10           15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 293

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 293

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1           5           10           15

Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

20

<210> 294

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 294

30

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Gln Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 295
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 295

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 296
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 296

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 297
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 297

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 298
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 298

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 299
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 299

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 300
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 300

5

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10

<210> 301

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 301

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20

<210> 302

<211> 58

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 302

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asp Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 303
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 303

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Val Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 304
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 304

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 305
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 305

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

35

ES 2 773 504 T3

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 306

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 306

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 307

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 307

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 308

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 308

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Ile Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 309
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 309

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15

Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Thr Leu Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 310
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 310

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asp Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 311
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 311

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Arg Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
      35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

<210> 312

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 312

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
      35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys

```

20

50

55

<210> 313

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 313

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 314

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 314

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 315

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 315

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 316

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 316

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 317

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 317

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 318

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 318

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 319
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 319

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 320
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 320

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 321
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 321

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Glu Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 322

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 322

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 323

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 323

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 324

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 324

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 325

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 325

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 326

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 326

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

<210> 327

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 327

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

20

<210> 328

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 328

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 329

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 329

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 330

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 330

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 331

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 331

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 332

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 332

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 333

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 333

25

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Phe Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 334
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 334

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

15

<210> 335
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 335

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

25

<210> 336
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 336

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 337

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 337

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 338

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 338

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asp Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 339

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 339

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Ser Glu Ile
1          5          10          15
Leu Asp Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

10

<210> 340

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 340

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 341

<211> 58

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 341

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```


<210> 342
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 342

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 343
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 343

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Phe Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 344
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 344

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Phe Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 345

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 345

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 346

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 346

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 347

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 347

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 348

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 348

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 349

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

25

<400> 349

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Arg Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 350
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 350

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Gln Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 351
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 351

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala His Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 352
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 352

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 353

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 353

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 354

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 354

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Val Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 355

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 355

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 356

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 356

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Asn Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

20

<210> 357

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 357

30

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 358
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 358

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 359
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 359

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Phe Leu Pro Asn Leu Thr His Asn Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 360
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 360

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Val Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 361
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 361

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Ala Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 362
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 362

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asn Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 363
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 363

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

          Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

10

<210> 364

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 364

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 365

<211> 58

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 365

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 366
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 366

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Val Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 367
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 367

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 368
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 368

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30
    
```

35

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 369

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 369

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 370

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 370

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 371

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 371

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Lys Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 372

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 372

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Gln Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 373

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 373

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 374

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 773 504 T3

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 374

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 375

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 375

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Glu Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys

```

20

50

55

<210> 376

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 376

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 377

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 377

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 378

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 378

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Ser Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 379

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 379

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 380

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 380

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

```

```

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50          55

```

20

<210> 381

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 381

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 382
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 382

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 383
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 383

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 384
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 384

5

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 385

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 385

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20

<210> 386

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 386

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 387
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 387

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 388
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 388

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Arg Tyr Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 389
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 389

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
 1              5              10              15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
              20              25              30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
              35              40              45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
              50              55

```

<210> 390

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 390

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
              1              5              10              15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
              20              25              30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
              35              40              45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
              50              55

```

20

<210> 391

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 391

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asn Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 392

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 392

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Lys Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 393

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 393

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 394

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 394

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 395

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 395

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Ala Glu Ile
1          5          10          15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 396

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 396

25

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 397
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 397

10

```
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Glu Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50          55
```

15

<210> 398
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 398

```
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50          55
```

25

<210> 399
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 399

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ala Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 400
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 400

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asp Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 401
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 401

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 402
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 402

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

10

<210> 403

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 403

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 404

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 404

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```


<210> 405
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 405

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 406
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 406

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Ala Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 407
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 407

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 408
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 408

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Val Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 409
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 409

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Arg Asn Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 410
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 410

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 411

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 411

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Asn Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 412

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 412

25

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 413
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 413

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 414
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 414

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Thr Asp Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 415
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 415

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 416

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 416

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln Trp Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 417

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 417

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 418

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 418

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 419

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 419

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Ser Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

20

<210> 420

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 420

30

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 421
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 421

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 422
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 422

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 423
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 423

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 424
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 424

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 425
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 425

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 426
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 426

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

          Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

10

<210> 427

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 427

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Phe Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

          Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 428

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 428

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

          Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 429
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 429

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 430
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 430

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 431
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 431

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30
    
```

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 432

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 432

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 433

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 433

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 434

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 434

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 435
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 435

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asp Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 436
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 436

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ser Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 437
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 773 504 T3

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 437

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 438

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 438

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys

```

20

50

55

<210> 439

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 439

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 440

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 440

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 441

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 441

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 442

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 442

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

<210> 443

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 443

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Ala Glu Ile
1           5           10           15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

20

<210> 444

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 444

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Arg Glu Gln Asp Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 445

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 445

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 446

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 446

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Lys Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 447

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 447

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 448

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 448

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 449

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 449

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ile Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 450

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 450

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 451

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 451

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr His Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 452

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 452

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
 1              5              10              15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Trp Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20              25              30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35              40              45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50              55

```

<210> 453

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 453

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
          1              5              10              15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20              25              30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35              40              45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50              55

```

20

<210> 454

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 454

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 455

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 455

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ile Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 456

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 456

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 457

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 457

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 458

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 458

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 459

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 459

25

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 460
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 460

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Gln Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

15

<210> 461
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 461

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 462
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 462

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 463

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 463

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Ala Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 464

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 464

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 465

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 465

5 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10 <210> 466

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 466

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Arg Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20 <210> 467

<211> 58

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30 <400> 467

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 468
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 468

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 469
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 469

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 470
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 470

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 471

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 471

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ile Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 472

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 472

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Thr Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 473

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 473

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 474

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 474

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 475

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

25

<400> 475

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 476
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 476

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 477
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 477

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala His Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Arg Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 478
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 478

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 479

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 479

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 480

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 480

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 481

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 481

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

<210> 482

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 482

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

<210> 483

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 483

30

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

<210> 484
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 484

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 485
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 485

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Phe Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Arg Lys Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 486
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 486

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 487

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 487

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 488

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 488

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 489

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 489

5

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10

<210> 490

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 490

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20

<210> 491

<211> 58

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 491

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Lys Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 492
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 492

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 493
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 493

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Trp Gly Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 494
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 494

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30
    
```

35

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 495

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 495

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 496

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 496

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 497

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 497

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 498

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 498

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 499

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 499

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 500

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 500

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 501

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 501

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys

```

20

50

55

<210> 502

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 502

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 503

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 503

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 504

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 504

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 505

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 505

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Trp Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 506

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 506

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

20

<210> 507

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 507

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 508

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 508

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 509

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 509

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 510

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 510

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50           55

```

<210> 511

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 511

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20           25           30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50           55

```

20

<210> 512

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 512

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 513

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 513

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 514

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 514

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 515

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 515

5

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 516

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 516

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile

1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu His Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20

<210> 517

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 517

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 518

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 518

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Trp Ala Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 519

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 519

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 520

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 520

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 521

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 521

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 522

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 522

25

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 523
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 523

10

```
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

      Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

      Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
```

15

<210> 524
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 524

```
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

      Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

      Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
```

25

<210> 525
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 525

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asp Gly Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 526

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 526

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 527

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 527

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 528

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 528

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10          15
      Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
           20          25          30
      Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
           35          40          45
      Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
           50          55

```

10

<210> 529

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 529

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10          15
      Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
           20          25          30
      Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
           35          40          45
      Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
           50          55

```

20

<210> 530

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 530

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10          15
      Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
           20          25          30
      Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
           35          40          45
      Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
           50          55

```


<210> 531
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 531

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 532
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 532

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 533
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 533

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 534

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 534

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 535

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 535

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 536

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 536

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

<210> 537

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 537

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Phe Glu Ile
1           5           10           15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Trp Ala Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

<210> 538

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 538

25

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

30

<210> 539
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 539

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 540
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 540

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Phe Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 541
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 541

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 542

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 542

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 543

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 543

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 544

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 544

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asp Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 545

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 545

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

20

<210> 546

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 546

30

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 547
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 547

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 548
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 548

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Phe Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 549
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 549

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 550

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 550

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 551

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 551

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 552

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 552

5

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Val Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10

<210> 553

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 553

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asp Leu Pro Asn Leu Thr Arg Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20

<210> 554

<211> 58

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 554

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 555
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 555

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 556
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 556

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 557
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 557

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

35

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 558
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 558

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 559
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 559

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 560
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 560

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 561

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 561

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 562

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 562

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 563

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 563

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 564

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 564

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Glu Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys

```

20

50

55

<210> 565

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 565

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Glu Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 566

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 566

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 567

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 567

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 568

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 773 504 T3

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 568

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 569

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 569

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ile Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 570

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 570

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 571
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 571

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 572
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 572

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 573
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 573

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Thr Glu Ile
1           5           10           15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 574

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 574

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala His Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Val Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

20

<210> 575

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 575

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 576

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 576

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 577

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 577

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 578

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 578

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
 1              5              10              15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
              20              25              30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35              40              45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50              55

```

<210> 579

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 579

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
 1              5              10              15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
              20              25              30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35              40              45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50              55

```

20

<210> 580

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 580

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 581

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 581

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 582

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 582

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 583

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 583

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 584

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 584

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 585

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 585

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 586
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 586

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 587
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 587

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 588
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 588

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 589

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 589

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 590

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 590

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 591

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 591

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1           5           10          15
      Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20          25          30
      Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
                35          40          45
      Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
                50          55

```

10

<210> 592

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 592

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10          15
      Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
                20          25          30
      Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
                35          40          45
      Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
                50          55

```

20

<210> 593

<211> 58

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 593

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1           5           10          15
      Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
                20          25          30
      Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
                35          40          45
      Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
                50          55

```


<210> 594
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 594

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 595
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 595

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 596
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 596

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asn Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 597

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 597

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 598

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 598

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 599

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 599

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ile Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 600

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 600

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala His Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 601

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 601

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
 1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 602
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 602

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 603
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 603

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Arg Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 604
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 604

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 605
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 605

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 606
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 606

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 607
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 607

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10           15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
           20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
           35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
           50           55

```

<210> 608

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 608

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Val Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
           20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
           35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
           50           55

```

20

<210> 609

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 609

30

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
           20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
           35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
           50           55

```

<210> 610
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 610

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 611
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 611

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Glu Glu Ile
1          5          10          15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 612
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 612

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 613

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 613

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 614

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 614

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 615

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 615

5

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asn Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10

<210> 616

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 616

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Thr Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20

<210> 617

<211> 58

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 617

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ala His Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 618
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 618

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala His Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ala Thr Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 619
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 619

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 620
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 620

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Glu Glu Ile
 1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

35

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 621
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 621

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15

Leu Trp Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 622
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 622

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 623
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 623

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 624

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 624

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 625

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 625

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asp Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 626

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 626

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 627

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 627

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys

50 55

<210> 628

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 628

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 629
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 629

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 630
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 630

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 631
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 631

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 632

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 632

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Ala Thr Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

```

```

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50           55

```

20

<210> 633

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 633

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 634

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 634

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 635

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 635

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 636

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 636

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Phe Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 637

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 637

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Val Glu Ile
1           5           10           15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

20

<210> 638

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 638

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr His Gln Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 639

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 639

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 640

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 640

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 641

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 641

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 642

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 642

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Ala Glu Ile
1          5          10          15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Arg Asp Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 643

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 643

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Trp Ser Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 644

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 644

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 645

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 645

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 646

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 646

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Glu Glu Ile
1          5          10          15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 647

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 647

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 648

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

25

<400> 648

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ala Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 649
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 649

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Asn Glu Ile
1          5          10          15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 650
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 650

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 651
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 651

ES 2 773 504 T3

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 652
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
 <400> 652

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 653
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
 <400> 653

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 654
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 654

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

10

<210> 655

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 655

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 656

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 656

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15
Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Arg Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```


<210> 657
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 657

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 658
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 658

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 659
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 659

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 660

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 660

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 661

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 661

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 662

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 662

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Asn Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 663

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 663

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Asp Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 664

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

25

<400> 664

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 665
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 665

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Arg Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 666
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 666

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 667
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 667

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 668

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 668

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 669

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 669

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 670

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 670

5

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 671

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 671

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20

<210> 672

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 672

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 673
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 673

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 674
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 674

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 675
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 675

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 676

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 676

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 677

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 677

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 678

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 678

5

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10

<210> 679

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 679

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20

<210> 680

<211> 58

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 680

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asp Arg Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 681
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 681

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 682
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 682

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 683
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 683

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Glu Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30
    
```

35

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 684

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 684

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 685

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 685

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 686

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 686

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 687

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 687

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 688

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 688

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 689

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 689

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 690

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 690

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys

```

20

50

55

<210> 691

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 691

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 692

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 692

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 693

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 693

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 694

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 694

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

<210> 695

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 695

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Gln Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Tyr Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

```

```

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50           55

```

20

<210> 696

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 696

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 697

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 697

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 698

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 698

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 699

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 699

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 700

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 700

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Phe Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 701

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 701

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 702
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 702

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 703
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 703

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 704
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 704

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
 1              5              10              15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
              20              25              30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
      35              40              45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50              55

```

<210> 705

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 705

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala His Glu Ile
      1              5              10              15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
              20              25              30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
      35              40              45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50              55

```

20

<210> 706

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 706

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 707

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 707

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 708

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 708

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 709

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 709

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 710

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 710

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 711

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 711

25

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 712
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 712

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Ser Gln Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 713
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 713

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 714
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 714

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 715

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 715

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 716

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 716

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Leu Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 717

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 717

5 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10 <210> 718

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 718

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20 <210> 719

<211> 58

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30 <400> 719

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Glu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 720
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 720

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Trp Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 721
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 721

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 722
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 722

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 723

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 723

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 724

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 724

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Tyr Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 725

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 725

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 726

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 726

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Arg Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 727

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 727

25

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 728
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 728

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 729
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 729

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Phe Leu Pro Asn Leu Thr His Ser Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 730
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 730

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ile Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 731

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 731

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asn Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ser Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 732

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 732

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 733

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 733

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
           20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
           35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
           50           55

```

<210> 734

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 734

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala His Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Leu Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
           20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
           35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
           50           55

```

<210> 735

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 735

30

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Glu Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
           20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
           35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
           50           55

```

<210> 736
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 736

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 737
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 737

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 738
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 738

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 739

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 739

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 740

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 740

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 741

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 741

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

          Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
                50           55

```

10

<210> 742

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 742

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala His Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

          Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
                50           55

```

20

<210> 743

<211> 58

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 743

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Phe Glu Ile
1           5           10           15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
                20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

          Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
                50           55

```

<210> 744
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 744

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

<210> 745
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 745

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 746
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 746

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Glu Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ile Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30
    
```

35

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 747
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 747

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 748
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 748

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 749
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 749

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 750

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 750

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 751

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 751

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 752

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 752

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Val Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Asp Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 753

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 753

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Thr Gln Ile Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys

```

20

50

55

<210> 754

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 754

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 755

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 755

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 756

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 756

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gly Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 757

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 757

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Arg Ala Gln Glu Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 758

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 758

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ser Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

```

```

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50          55

```

20

<210> 759

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 759

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 760

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 760

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 761

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 761

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 762

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 762

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala His Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 763

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 763

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ala Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 764

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 764

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Tyr Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 765

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 765

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Trp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 766

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 766

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Lys Leu Pro Asn Leu Thr Arg Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 767

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 767

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gln Glu Ile
 1              5              10              15

Leu Glu Leu Pro Asn Leu Thr Lys Ala Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20              25              30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
      35              40              45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50              55

```

<210> 768

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 768

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Tyr Glu Ile
      1              5              10              15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Asn Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
          20              25              30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
      35              40              45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
      50              55

```

20

<210> 769

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 769

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr His Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 770

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 770

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ala Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 771

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 771

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Gln Lys Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 772

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 772

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn His Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 773

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

15

<400> 773

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Phe Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

<210> 774

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

25

<400> 774

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala Glu Glu Ile
1          5          10          15

Leu His Leu Pro Asn Leu Thr Met Gln Gln Leu Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

30

<210> 775
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 775

10

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Thr Glu Ile
1          5          10          15

Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ala Gly Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

15

<210> 776
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 776

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15

Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55
    
```

25

<210> 777
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 777

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 778
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 778

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Asn Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gly Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 779
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente
<400> 779

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr His Gln Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 780
<211> 58
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 780

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1          5          10          15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Arg Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

10

<210> 781

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 781

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Val Glu Ile
1          5          10          15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```

20

<210> 782

<211> 58

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 782

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Glu Ile
1          5          10          15
Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ser Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20          25          30

Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35          40          45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50          55

```


<210> 783
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 783

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Gln Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 784
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 784

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Trp Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 785
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 785

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Gln Glu Ile
1 5 10 15

Leu Val Leu Pro Asn Leu Thr Arg Lys Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 786

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 786

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Thr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Lys Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 787

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 787

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Ser Glu Ile
1 5 10 15

Leu Ala Leu Pro Asn Leu Thr Gln Leu Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 788

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 788

5

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Tyr Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Met Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

<210> 789

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 789

15

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Ser Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Leu Leu Pro Asn Leu Thr Arg Met Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

20

<210> 790

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 790

```

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Trp Glu Ile
 1           5           10           15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Tyr Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
          20           25           30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
          35           40           45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
          50           55

```

30

<210> 791
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 791

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Thr Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Val Leu Pro Asn Leu Thr His Gln Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 792
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 792

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Thr Ala Ala Leu Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Lys Asp Gln Val Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25

<210> 793
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

35

<400> 793

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Asp Leu Pro Asn Leu Thr Ala Gly Gln Met Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 794

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 794

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Arg Thr Gln Trp Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 795

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 795

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15

Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Arg His Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 796

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 796

5

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Val Gln Leu Pro Asn Leu Thr Lys Gly Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 797

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 797

15

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Leu Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15

Ile Ala Leu Pro Asn Leu Thr Arg Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20

<210> 798

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 798

30

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Gly Leu Gln Thr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 799
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 799

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Ala Ala Gln Glu Ile
 1 5 10 15

Val Lys Leu Pro Asn Leu Thr His Gln Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 800
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 800

20

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Asn Thr Gln Arg Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 801
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 801

30

ES 2 773 504 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Thr Arg Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 802

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 802

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15

Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ser Thr Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 803

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 803

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Ala Glu Ile
1 5 10 15

Leu Ser Leu Pro Asn Leu Thr Gly Glu Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 804

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 804

5

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Met Ala Ala Glu Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gly Leu Pro Asn Leu Thr Ser His Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10

<210> 805

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 805

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn His Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gly Leu Pro Asn Leu Thr Ala His Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20

<210> 806

<211> 58

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 806

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Phe Glu Ile
1 5 10 15

Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ser Ser Gln Phe Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 807
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 807

10

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ser Ala Ala His Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Thr Asp Gln Gln Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 808
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

20

<400> 808

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Gly Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ala Asn Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 809
 <211> 61
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

30

<400> 809

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asn Ala Ala Phe Glu Ile
 1 5 10 15

Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gly Gln His Trp Ala Phe Ile Trp
 20 25 30

35

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Cys
50 55 60

<210> 810

<211> 61

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 810

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Gln Ala Ala Val Glu Ile
1 5 10 15

Leu Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ala Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Cys
50 55 60

<210> 811

<211> 61

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 811

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Lys Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Cys
50 55 60

<210> 812

<211> 61

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 812

ES 2 773 504 T3

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Ala Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Ala Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Cys
50 55 60

<210> 813

<211> 61

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 813

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Asp Ala Ala Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Asn Gln Gln Lys Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp Cys
50 55 60

<210> 814

<211> 58

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido de unión a PD-L1 modificado genéticamente

<400> 814

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Arg Asn Tyr Ala Ala Trp Glu Ile
1 5 10 15

Leu Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ala Ser Gln Tyr Trp Ala Phe Ile Trp
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 815

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 773 504 T3

<220>

<223> Cadena pesada del anticuerpo Lam

<400> 815

5

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

ES 2 773 504 T3

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

ES 2 773 504 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera del anticuerpo Lam

<400> 816

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1          5          10          15

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

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
          35          40          45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
          50          55          60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65          70          75          80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
          85          90          95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105          110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
          115          120          125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145          150          155          160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
          165          170          175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
          180          185          190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
          195          200          205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210          215

```

<210> 817

<211> 448

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada del anticuerpo lpi

<400> 817

ES 2 773 504 T3

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

ES 2 773 504 T3

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

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

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

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

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera del anticuerpo Ipi

<400> 818

```

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
          20           25           30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
          35           40           45

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
          50           55           60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65           70           75           80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
          85           90           95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
          100          105          110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
          115          120          125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
          130          135          140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145          150          155          160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
          165          170          175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
          180          185          190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
          195          200          205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
          210          215

```

<210> 819

<211> 147

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido de la biblioteca

<220>

<221> característica_misc
 <222> (45)..(47)
 <223> n es a, c, g, o t

5

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (54)..(56)
 <223> n es a, c, g, o t

10

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (66)..(68)
 <223> n es a, c, g, o t

15

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (84)..(89)
 <223> n es a, c, g, o t

20

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (93)..(95)
 <223> n es a, c, g, o t

25

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (117)..(119)
 <223> n es a, c, g, o t

30

<400> 819

 aaataaatct cgaggtagat gccaaatacg ccaaagaacg taacnnngcg gctnnngaga 60
 tcctgnnnct gcctaacctc accnnnnnnc aannntgggc cttcatctgg aaattannng 120
 atgaccaag ccagagctca ttattta 147

35

<210> 820
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Enlazador

 <400> 820

45

Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

50

<210> 821
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Enlazador

 <400> 821

60

Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5

<210> 822
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Enlazador
 5 <400> 822

 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5
 10 <210> 823
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Enlazador
 <400> 823

 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10 15
 20 <210> 824
 <211> 11
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Enlazador
 30 <400> 824

 Gly Gly Ser Gly Gly His Met Gly Ser Gly Gly
 1 5 10
 35 <210> 825
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Enlazador
 <400> 825
 45 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5 10
 <210> 826
 <211> 5
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Enlazador
 55 <400> 826

 Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5
 60 <210> 827
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Enlazador
 5 <400> 827

 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5
 10 <210> 828
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Enlazador

 <400> 828

 Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
 1 5 10 15
 20 Gly Gly

 <210> 829
 <211> 8
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Enlazador
 30 <400> 829

 Ala Ala Gly Ala Ala Thr Ala Ala
 1 5
 35 <210> 830
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Enlazador

 <400> 830

 Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5
 45 <210> 831
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Enlazador

 <400> 831
 55 Gly Gly Ser Ser Gly
 1 5

 <210> 832
 <211> 11

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
5 <223> Enlazador

<400> 832

Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10

<210> 833
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Enlazador

<400> 833

20 Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10

<210> 834
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Enlazador

30 <400> 834

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10

35 <210> 835
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Enlazador

<400> 835

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10

45 <210> 836
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Enlazador

55 <400> 836

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Polipéptido de unión a PD-L1, que comprende un motivo de unión a PD-L1 *BM*, motivo que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de:
 - i) ERNX₄AAX₇EIL X₁₁LPNLX₁₆X₁₇X₁₈QX₂₀ WAFIWX₂₆LX₂₈D
 en la que, independientemente uno del otro,
 - X₄ se selecciona de A, D, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;
 - X₇ se selecciona de A, E, F, H, N, Q, S, T, V, W y Y;
 - X₁₁ se selecciona de A, D, E, F, H, K, L, N, Q, R, S, T, V, W y Y;
 - X₁₆ se selecciona de N y T;
 - X₁₇ se selecciona de A, H, K, N, Q, R y S;
 - X₁₈ se selecciona de A, D, E, G, H, K, L, N, Q, R, S, T, V y Y;
 - X₂₀ se selecciona de H, I, K, L, N, Q, R, T, V y Y;
 - X₂₆ se selecciona de K y S; y
 - X₂₈ se selecciona de A, D y E;
 - ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 96 % de identidad con la secuencia definida en i).
2. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la secuencia i) corresponde a la secuencia desde la posición 8 hasta la posición 36 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-808, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-24, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2, 4, 5 y 21, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1 y 2.
3. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho motivo de unión a PD-L1 forma parte de un dominio proteico de haz de tres hélices.
4. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un módulo de unión *BMod*, cuya secuencia de aminoácidos se selecciona de:
 - iii) K-[*BM*]-DPSQSX_aX_bLLX_c EAKKLX_dX_eX_fQ;
 en la que
 - [*BM*] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-2;
 - X_a se selecciona de A y S;
 - X_b se selecciona de N y E;
 - X_c se selecciona de A, S y C;
 - X_d se selecciona de E, N y S;
 - X_e se selecciona de D, E y S; y
 - X_f se selecciona de A y S; y
 - iv) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 93 % de identidad con una secuencia definida en iii).
5. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:
 - xvii) VDAKYAK-[*BM*]-DPSQSSELLSEAKKLND SQAPK;
 en la que [*BM*] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-2; y
 - xviii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 89 % de identidad con la secuencia definida en xvii).
6. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:
 - xxi) AEAKYAK-[*BM*]-DPSQSSELLSEAKKLND SQAPK;
 en la que [*BM*] es un motivo de unión a PD-L1 como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-2; y
 - xxii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 89 % de identidad con la secuencia definida en xxi).
7. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que la secuencia xvii) o xxi) corresponde a la secuencia desde la posición 1 hasta la posición 58 en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO:1-814, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-93 y 811-813, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-24 y 811-813, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1, 2, 4, 5, 21, 811 y 812, tal como el grupo que consiste en las SEQ ID NO:1 y 2 o SEQ ID NO:811 y 812.
8. Polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es
 - capaz de bloquear la señalización dependiente de PD-L1, por ejemplo, de manera tal que la concentración inhibitoria media máxima (IC₅₀) del bloqueo sea como máximo 5 x 10⁻⁸ M, tal como máximo 1 x 10⁻⁸ M, tal como máximo 5 x 10⁻⁹ M, tal como máximo 3,5 x 10⁻⁹ M, tal como máximo 1 x 10⁻⁹ M, tal como máximo 5 x 10⁻¹⁰ M, tal como máximo 1 x 10⁻¹⁰ M; y/o
 - capaz de bloquear la interacción de PD-L1 con PD-1; y/o
 - capaz de unirse a PD-L1 de modo que el valor de K_D de la interacción es como máximo 2 x 10⁻⁸ M, tal como máximo 1 x 10⁻⁸ M, tal como máximo 1 x 10⁻⁹ M, tal como máximo 5 x 10⁻¹⁰ M, tal como máximo 3 x 10⁻¹⁰ M.

9. Proteína de fusión o conjugado que comprende
 - un primer resto que consiste en un polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y
 - un segundo resto que consiste en un polipéptido que tiene una actividad biológica deseada.
- 5 10. Complejo, que comprende al menos un polipéptido de unión a PD-L1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y al menos un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
- 10 11. Un polinucleótido que codifica un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
12. Composición que comprende un polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 13. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado o complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso como un medicamento, un agente de diagnóstico y/o un agente de pronóstico.
- 20 14. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para su uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho polipéptido, proteína de fusión, conjugado o composición modula la función de PD-L1 *in vivo*.
- 25 15. Polipéptido de unión a PD-L1, proteína de fusión, conjugado, complejo o composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-14 en el tratamiento, pronóstico o diagnóstico de un trastorno relacionado con PD-L1, tal como un trastorno relacionado con PD-L1 seleccionado del grupo que consiste en enfermedades infecciosas y cánceres.

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18064	VDKAKERNKAAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	1
Z17964	VDKAKERNAAAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	2
Z17911	VDKAKERNNAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	3
Z18048	VDKAKERNNSAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	4
Z17825	VDKAKERNLAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	5
Z18074	VDKAKERNQAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	6
Z17756	VDKAKERNAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	7
Z17746	VDKAKERNEAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	8
Z18022	VDKAKERNNSAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	9
Z18070	VDKAKERNAAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	10
Z17748	VDKAKERNAAAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	11
Z18066	VDKAKERNEAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	12
Z17978	VDKAKERNEAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	13
Z18052	VDKAKERNIAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	14
Z18353	VDKAKERNEAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	15
Z18129	VDKAKERNNSAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	16
Z18090	VDKAKERNDAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	17
Z18149	VDKAKERNNAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	18
Z17972	VDKAKERNIAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	19
Z18039	VDKAKERNEAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	20
Z18233	VDKAKERNNTAAQE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	21
Z18054	VDKAKERNDAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	22
Z18101	VDKAKERNNSAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	23
Z18418	VDKAKERNEAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	24
Z17758	VDKAKERNKAAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	25
Z17772	VDKAKERNKAAHE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	26
Z17843	VDKAKERNAAAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	27
Z17928	VDKAKERNAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	28
Z17950	VDKAKERNAAAQE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	29

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z17968	VDKAYAKERNQAAFE--LYLPNLTQQQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	30
Z17975	VDKAYAKERNHAAYE--LYLPNLTNKRQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	31
Z17990	VDKAYAKERNEAAE--LYLPNLTNRQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	32
Z17995	VDKAYAKERNTAAQE--LYLPNLTNYQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	33
Z17997	VDKAYAKERNLAAYE--LYLPNLTQQRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	34
Z17999	VDKAYAKERNDAAE--LYLPNLTQEQRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	35
Z18000	VDKAYAKERNVAAYE--LYLPNLTNQQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	36
Z18005	VDKAYAKERNEAAE--LYLPNLTQVQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	37
Z18008	VDKAYAKERNTAAE--LYLPNLTQSRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	38
Z18021	VDKAYAKERNFAAYE--LYLPNLTQQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	39
Z18027	VDKAYAKERNNAAYE--LYLPNLTSAQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	40
Z18036	VDKAYAKERNQAAYE--LYLPNLTNKRQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	41
Z18037	VDKAYAKERNEAAE--LYLPNLTNEQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	42
Z18038	VDKAYAKERNTAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	43
Z18060	VDKAYAKERNAAAYE--LYLPNLTQQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	44
Z18065	VDKAYAKERNKAAYE--LYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	45
Z18069	VDKAYAKERNEAAE--LYLPNLTASQRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	46
Z18078	VDKAYAKERNTAAQE--LYLPNLTSGQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	47
Z18092	VDKAYAKERNIAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	48
Z18095	VDKAYAKERNAAAFE--LYLPNLTQSKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	49
Z18096	VDKAYAKERNEAAE--LYLPNLTSSQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	50
Z18099	VDKAYAKERNEAAHE--LYLPNLTQKIWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	51
Z18104	VDKAYAKERNFAAYE--LYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	52
Z18106	VDKAYAKERNAAAFE--LYLPNLTSAQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	53
Z18108	VDKAYAKERNDAAYE--LYLPNLTNKRQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	54
Z18110	VDKAYAKERNKAAYE--LYLPNLTQQKIWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	55
Z18111	VDKAYAKERNHAAYE--LYLPNLTQQQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	56
Z18115	VDKAYAKERNFAAYE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	57
Z18116	VDKAYAKERNAAAE--LYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	58

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18117	VDKAKERNKRAFE--LYLPNLTQEQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	59
Z18118	VDKAKERNAAAYE--LYLPNLTAGQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	60
Z18119	VDKAKERNQAAYE--LYLPNLTNSQIWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	61
Z18124	VDKAKERNDAAYE--LQLPNLTNQIWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	62
Z18128	VDKAKERNSAAYE--LYLPNLTNQQRWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	63
Z18130	VDKAKERNSAAQE--LYLPNLTNRQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	64
Z18131	VDKAKERNEAAYE--LYLPNLTAAQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	65
Z18133	VDKAKERNQAAYE--LYLPNLTQKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	66
Z18135	VDKAKERNDAAYE--LYLPNLTQKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	67
Z18137	VDKAKERNQAAYE--LYLPNLTQKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	68
Z18138	VDKAKERNIAAYE--LYLPNLTQKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	69
Z18140	VDKAKERNIAAQE--LYLPNLTNAQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	70
Z18143	VDKAKERNDAAYE--LYLPNLTNSQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	71
Z18144	VDKAKERNHAAFE--LYLPNLTNAQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	72
Z18148	VDKAKERNEAAYE--LYLPNLTQKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	73
Z18150	VDKAKERNQAAYE--LYLPNLTNSQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	74
Z18152	VDKAKERNVAAYE--LYLPNLTQKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	75
Z18153	VDKAKERNIAAYE--LYLPNLTNQKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	76
Z18156	VDKAKERNFAAYE--LYLPNLTQRQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	77
Z18158	VDKAKERNRAAYE--LYLPNLTQKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	78
Z18164	VDKAKERNIAAYE--LYLPNLTQEQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	79
Z18167	VDKAKERNEAAYE--LYLPNLTNNQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	80
Z18172	VDKAKERNSAAFE--LYLPNLTNAQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	81
Z18174	VDKAKERNQAAYE--LYLPNLTQRQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	82
Z18176	VDKAKERNDAAYE--LYLPNLTASQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	83
Z18179	VDKAKERNLAQAE--LYLPNLTQKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	84
Z18185	VDKAKERNEAAYE--LYLPNLTQKQIWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	85
Z18220	VDKAKERNEAAYE--LYLPNLTQKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	86
Z18228	VDKAKERNKAAQE--LYLPNLTQKQIWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	87

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18240	VDKAYAKERNQAAYE--LYLPNLTQAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	88
Z18243	VDKAYAKERNAAAYE--LYLPNLTQLOKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	89
Z18252	VDKAYAKERNEAAFE--LYLPNLTNQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	90
Z18268	VDKAYAKERNAAFE--LWLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	91
Z18374	VDKAYAKERNEAAFE--LHLPNLTKAQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	92
Z18377	VDKAYAKERNDAAFE--LYLPNLTQTQIWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	93
Z17721	VDKAYAKERNEAAFE--LYLPNLTSAQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	94
Z17723	VDKAYAKERNNTAAHE--LYLPNLTQSQIWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	95
Z17725	VDKAYAKERNNTAAFE--LKLPNLTQYQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	96
Z17726	VDKAYAKERNDAAYE--LQLPNLTQSLWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	97
Z17727	VDKAYAKERNIAAYE--LKLPNLTENQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	98
Z17728	VDKAYAKERNIAASE--LKLPNLTKEQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	99
Z17729	VDKAYAKERNDAAYE--LYLPNLTQYQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	100
Z17730	VDKAYAKERNDAAE--LYLPNLTNNQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	101
Z17731	VDKAYAKERNAAYE--LYLPNLTWSQQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	102
Z17732	VDKAYAKERNKAAYE--LYLPNLTASQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	103
Z17733	VDKAYAKERNNAAYE--LYLPNLTQQQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	104
Z17734	VDKAYAKERNNTAAFE--LYLPNLTNKQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	105
Z17735	VDKAYAKERNEAAFE--LYLPNLTDAQIWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	106
Z17736	VDKAYAKERNNTAAFE--LYLPNLTSSQQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	107
Z17738	VDKAYAKERNIAAFE--LWLPNLTAHQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	108
Z17739	VDKAYAKERNDAAFE--LYLPNLTSEQIWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	109
Z17741	VDKAYAKERNHAADE--LKLPNLTSDQNWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	110
Z17743	VDKAYAKERNDAAYE--LYLPNLTNEQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	111
Z17744	VDKAYAKERNIAAE--LKLPNLTQNKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	112
Z17745	VDKAYAKERNEAAQE--LYLPNLTQNIWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	113
Z17751	VDKAYAKERNSAQE--LYLPNLTQNIWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	114
Z17752	VDKAYAKERNFAAQE--LYLPNLTQKQIWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	115
Z17753	VDKAYAKERNNAAYE--LYLPNLTQKQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	116

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z17754	VDKYAKERNEAAAYE LLTL PNLTNQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	117
Z17755	VDKYAKERNAQAQE LLTL PNLTAQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	118
Z17757	VDKYAKERNAAAAYE LLTL PNLTKAQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	119
Z17759	VDKYAKERNKAAFE LLTL PNLTNQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	120
Z17761	VDKYAKERNNAAQE LLTL PNLTKQKIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	121
Z17762	VDKYAKERNEAAHE LLTL PNLTAEQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	122
Z17763	VDKYAKERNWAAAE LLTL PNLTNQAQTWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	123
Z17764	VDKYAKERNDAAAYE LLTL PNLTDQKIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	124
Z17765	VDKYAKERNEAAHE LLTL PNLTNQAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	125
Z17766	VDKYAKERNAQAQE LLTL PNLTNHQKQWAFIWKLEDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	126
Z17767	VDKYAKERNRAAHE LLTL PNLTRQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	127
Z17768	VDKYAKERNEAAAYE LLTL PNLTKQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	128
Z17769	VDKYAKERNHAAFE LLTL PNLTNQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	129
Z17770	VDKYAKERNEAAAYE LLTL PNLTSQKIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	130
Z17771	VDKYAKERNTAAAYE LLTL PNLTKSQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	131
Z17773	VDKYAKERNHAAAE LLTL PNLTKKQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	132
Z17774	VDKYAKERNEAAAYE LLTL PNLTHAQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	133
Z17776	VDKYAKERNTAAAE LLTL PNLTKSQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	134
Z17777	VDKYAKERNKAAAYE LLTL PNLTSQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	135
Z17779	VDKYAKERNAQAQE LLTL PNLTWQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	136
Z17782	VDKYAKERNSAAAYE LLTL PNLTSQKIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	137
Z17783	VDKYAKERNTAAAYE LLTL PNLTEAQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	138
Z17785	VDKYAKERNNAAAYE LLTL PNLTEQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	139
Z17786	VDKYAKERNNAAQE LLTL PNLTNQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	140
Z17787	VDKYAKERNTAAAYE LLTL PNLTNQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	141
Z17788	VDKYAKERNTAAAYE LLTL PNLTNQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	142
Z17789	VDKYAKERNKAAAYE LLTL PNLTKQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	143
Z17790	VDKYAKERNTAAAE LLTL PNLTKKQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	144
Z17791	VDKYAKERNRRAAYE LLTL PNLTNQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	145

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z17792	VDKAKERNSSAAHE--LYLPNLTAAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	146
Z17794	VDKAKERNSSAAE--LYLPNLTANQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	147
Z17795	VDKAKERNKAAE--LYLPNLTNLRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	148
Z17796	VDKAKERNQAASE--LSLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	149
Z17797	VDKAKERNHAAWE--LKLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	150
Z17798	VDKAKERNVAAQE--LYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	151
Z17800	VDKAKERNLAAYE--LYLPNLTAAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	152
Z17801	VDKAKERNVAAE--LYLPNLTANQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	153
Z17802	VDKAKERNDAAYE--LYLPNLTSAQVWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	154
Z17803	VDKAKERNQAEE--LRLPNLTWEQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	155
Z17804	VDKAKERNNAAYE--LQLPNLTQLQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	156
Z17805	VDKAKERNSSAAE--LYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	157
Z17806	VDKAKERNFAAQE--LYLPNLTQAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	158
Z17808	VDKAKERNHAAQE--LELPNLTINKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	159
Z17809	VDKAKERNIAAQE--LFLPNLTAAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	160
Z17810	VDKAKERNEAAFE--LYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	161
Z17811	VDKAKERNIAANE--LKLPNLTANQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	162
Z17812	VDKAKERNEAAVE--LYLPNLTNSQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	163
Z17813	VDKAKERNEAAQE--LNLPNLTQSQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	164
Z17814	VDKAKERNIAAYE--LQLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	165
Z17816	VDKAKERNYAAYE--LQLPNLTAAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	166
Z17817	VDKAKERNEAAHE--LYLPNLTQGIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	167
Z17818	VDKAKERNEAAHE--LQLPNLTSLQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	168
Z17819	VDKAKERNHAAFE--LYLPNLTAAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	169
Z17820	VDKAKERNYAEE--LKLPNLTNGQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	170
Z17823	VDKAKERNNAATE--LRLPNLTASQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	171
Z17824	VDKAKERNHAAE--LYLPNLTAEQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	172
Z17826	VDKAKERNLAAFE--LYLPNLTQSQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	173
Z17828	VDKAKERNYAAYE--LYLPNLTQFQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	174

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z17829	VDKYYAKERNEAAQEILYLPNLTSSQIWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	175
Z17831	VDKYYAKERNKAAFEILNLPNLTSSQIWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	176
Z17832	VDKYYAKERNTAAHEILYLPNLTSSQIWAFIWKLADDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	177
Z17833	VDKYYAKERNDAAQEILYLPNLTGQQWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	178
Z17834	VDKYYAKERNFAAHEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	179
Z17835	VDKYYAKERNSAAHEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	180
Z17836	VDKYYAKERNDAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	181
Z17837	VDKYYAKERNTAAHEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	182
Z17838	VDKYYAKERNEAAFEILYLPNLTNQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	183
Z17839	VDKYYAKERNKAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	184
Z17840	VDKYYAKERNKAAQEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	185
Z17842	VDKYYAKERNDAAQEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	186
Z17844	VDKYYAKERNSAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	187
Z17846	VDKYYAKERNKAAFEILYLPNLTNQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	188
Z17847	VDKYYAKERNQAAQEILYLPNLTNQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	189
Z17851	VDKYYAKERNEAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	190
Z17852	VDKYYAKERNEAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	191
Z17853	VDKYYAKERNLAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	192
Z17854	VDKYYAKERNKAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	193
Z17855	VDKYYAKERNKAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	194
Z17856	VDKYYAKERNTAAHEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	195
Z17857	VDKYYAKERNHAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	196
Z17858	VDKYYAKERNDAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	197
Z17859	VDKYYAKERNLAAHEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	198
Z17860	VDKYYAKERNHAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	199
Z17861	VDKYYAKERNSAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	200
Z17862	VDKYYAKERNAAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	201
Z17863	VDKYYAKERNDAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	202
Z17866	VDKYYAKERNNAAFEILYLPNLTQEQKWAFIWKLDDDPQSQSSELLSEAKKINDSQAPK	203

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z17868	VDKAKERNEAAHE--LYLPNLTESQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	204
Z17869	VDKAKERNNAAYE--LSLPNLTQSQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	205
Z17870	VDKAKERNVAAYE--LYLPNLTNNQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	206
Z17871	VDKAKERNEAAAYE--LQLPNLTNYQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	207
Z17872	VDKAKERNQAAYE--LYLPNLTFRQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	208
Z17873	VDKAKERNFAAQE--LYLPNLTNAQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	209
Z17874	VDKAKERNSAAYE--LYLPNLTNKQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	210
Z17875	VDKAKERNSAASE--LYLPNLTNQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	211
Z17876	VDKAKERNYAAYE--LQLPNLTQAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	212
Z17878	VDKAKERNHAAHE--LYLPNLTNEQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	213
Z17879	VDKAKERNEAAFE--LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	214
Z17880	VDKAKERNEAAAYE--LYLPNLTSAQLWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	215
Z17881	VDKAKERNSAAQE--LELPNLTNQQLWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	216
Z17882	VDKAKERNNSAAHE--LKLPNLTQEQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	217
Z17883	VDKAKERNHAAQE--LILPNLTQAQTWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	218
Z17884	VDKAKERNNTAAFE--LYLPNLTAAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	219
Z17885	VDKAKERNVAAQE--LYLPNLTNNQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	220
Z17886	VDKAKERNKAHE--LYLPNLTNNQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	221
Z17887	VDKAKERNQAAYE--LYLPNLTQSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	222
Z17888	VDKAKERNNSAAYE--LNLPNLTARQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	223
Z17889	VDKAKERNQAQAE--LALPNLTTRQQTWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	224
Z17890	VDKAKERNNSAAVE--LNLPNLTKEQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	225
Z17891	VDKAKERNEAAYE--LFLPNLTQNIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	226
Z17892	VDKAKERNEAAEE--LYLPNLTQHQQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	227
Z17893	VDKAKERNKAAYE--LYLPNLTNNQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	228
Z17894	VDKAKERNNAHE--LYLPNLTSKQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	229
Z17895	VDKAKERNEAAYE--LYLPNLTNQIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	230
Z17896	VDKAKERNEAAQE--LELPNLTREQEWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	231
Z17897	VDKAKERNNTAAYE--LYLPNLTDAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	232

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z17898	VDKAYAKERNYAAVELLYLEPNLTQRQKWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	233
Z17899	VDKAYAKERNKAAVELLYLEPNLTQIKQWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	234
Z17900	VDKAYAKERNKAAEE LLWLPNLTNGQQWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	235
Z17901	VDKAYAKERNFAAYE LLYLEPNLTRQOKWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	236
Z17902	VDKAYAKERNEAAFE LLTLPNLTNAQLWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	237
Z17904	VDKAYAKERNVAAHE LLYLEPNLTQEQLWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	238
Z17905	VDKAYAKERNEAAHE LLYLEPNLTAQQRWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	239
Z17906	VDKAYAKERNAAQEE LLYLEPNLTQHOKWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	240
Z17907	VDKAYAKERN SAAFE LLNLPNLTQAQHWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	241
Z17908	VDKAYAKERNHAAEE LLYLEPNLTNLQRWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	242
Z17909	VDKAYAKERN SAAHE LLYLEPNLTNEQIWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	243
Z17910	VDKAYAKERNHAAWE LLQLEPNLTNEQHWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	244
Z17912	VDKAYAKERNNAAFE LLQLEPNLTWEQYWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	245
Z17913	VDKAYAKERNRAAHE LLYLEPNLTSQQRWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	246
Z17914	VDKAYAKERNQAAHE LLYLEPNLTANQKWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	247
Z17915	VDKAYAKERNIAAYE LLYLEPNLTNAQKWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	248
Z17916	VDKAYAKERNDAAYE LLSLPNLTNGQYWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	249
Z17917	VDKAYAKERNAAQEE LLELPNLTNRQYWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	250
Z17918	VDKAYAKERNEAAVE LLYLEPNLTRDQRWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	251
Z17919	VDKAYAKERNAAQEE LLTLPNLTNRKQTWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	252
Z17920	VDKAYAKERNFAAQEE LLYLEPNLTNSQKWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	253
Z17921	VDKAYAKERN TAAVE LLYLEPNLTDEQVWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	254
Z17922	VDKAYAKERNAAQEE LLYLEPNLTHAQKWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	255
Z17923	VDKAYAKERNHAAVE LLKLPNLTNEQHWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	256
Z17924	VDKAYAKERNEAAVE LLYLEPNLTNSQRWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	257
Z17925	VDKAYAKERNFAAHE LLYLEPNLTQQQKWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	258
Z17926	VDKAYAKERNKAAEE LLRLPNLTQAQFWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	259
Z17927	VDKAYAKERNFAAHE LLYLEPNLT SQOKWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	260
Z17929	VDKAYAKERNVAAHE LLYLEPNLTRSQKWAFIWKLDDDDPSQSSELLSEAKKLND SQAPK	261

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z17930	VDKAKERNNTAAQE-LLELPNLTNRQHWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	262
Z17931	VDKAKERNIAAAE-LKLPNLTNSQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	263
Z17932	VDKAKERNQAAHE-LYLPNLTSAQIWAQIWKLDLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	264
Z17933	VDKAKERNNSAAHE-LYLPNLTQLQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	265
Z17934	VDKAKERNAAAE-LYLPNLTQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	266
Z17935	VDKAKERNHAAFE-LNLPNLTQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	267
Z17936	VDKAKERNHAAFE-LYLPNLTQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	268
Z17937	VDKAKERNAAATE-LNLPNLTAKQYWAQIWKLDLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	269
Z17938	VDKAKERNAAAE-LYLPNLTNDQIWAQIWKLDLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	270
Z17939	VDKAKERNLAAYE-LYLPNLTNQRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	271
Z17940	VDKAKERNNAQAE-LFLPNLTQAKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	272
Z17941	VDKAKERNRAAQE-LLELPNLTQYQLWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	273
Z17942	VDKAKERNAAHE-LYLPNLTQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	274
Z17943	VDKAKERNLAQAE-LTLPNLTQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	275
Z17945	VDKAKERNNTAAHE-LYLPNLTQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	276
Z17946	VDKAKERNAAAE-LNLPNLTSSQYWAQIWKLDLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	277
Z17947	VDKAKERNAAAE-LQLPNLTQAQYWAQIWKLDLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	278
Z17948	VDKAKERNKAAYE-LYLPNLTNLQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	279
Z17949	VDKAKERNAAHE-LYLPNLTNLQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	280
Z17951	VDKAKERNAAAE-LYLPNLTQDQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	281
Z17952	VDKAKERNNTAAVE-LLELPNLTNAQIWAQIWKLDLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	282
Z17953	VDKAKERNYAABE-LYLPNLTQQQRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	283
Z17954	VDKAKERNKAQAE-LYLPNLTAKQRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	284
Z17955	VDKAKERNDAAYE-LSLPNLTNQYWAQIWKLDLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	285
Z17956	VDKAKERNDAAYE-LKLPNLTNGQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	286
Z17957	VDKAKERNRAAHE-LYLPNLTNAQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	287
Z17958	VDKAKERNQAANE-LYLPNLTQSQIWAQIWKLDLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	288
Z17960	VDKAKERNAAQAE-LKLPNLTSDQLWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	289
Z17961	VDKAKERNAAAE-LLELPNLTNGQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	290

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z17962	VDKAYAKERNAAAYE--LYLPNLTWDQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	291
Z17963	VDKAYAKERNAAAQE--LELPNLTASQLWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	292
Z17965	VDKAYAKERNEAAFE--LRLPNLTQGGHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	293
Z17966	VDKAYAKERNKAAQE--LYLPNLTSKQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	294
Z17967	VDKAYAKERNAAAHE--LYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	295
Z17969	VDKAYAKERNDAAYE--LYLPNLTNLQTWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	296
Z17970	VDKAYAKERNKAAAYE--LQLPNLTQQQTWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	297
Z17971	VDKAYAKERNAAAEE--LDLPNLTNAQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	298
Z17973	VDKAYAKERNFAAQE--LYLPNLTNYQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	299
Z17974	VDKAYAKERNFAAQE--LYLPNLTNNQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	300
Z17976	VDKAYAKERNAAAASE--LYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	301
Z17977	VDKAYAKERNYAAAYE--LKLPNLTNDQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	302
Z17979	VDKAYAKERNKAAVE--LNLPNLTNEQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	303
Z17980	VDKAYAKERNAAAQE--LYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	304
Z17981	VDKAYAKERNIAAHE--LSLPNLTQKQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	305
Z17982	VDKAYAKERNYAAAYE--LKLPNLTQKQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	306
Z17983	VDKAYAKERNQAAQE--LYLPNLTSSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	307
Z17984	VDKAYAKERNQAAQE--LILPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	308
Z17987	VDKAYAKERNAAAWE--LSLPNLTTLQNWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	309
Z17988	VDKAYAKERNYAAAYE--LYLPNLTDEQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	310
Z17989	VDKAYAKERNQAAAYE--LYLPNLTTRQQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	311
Z17991	VDKAYAKERNAAAHE--LYLPNLTNRQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	312
Z17992	VDKAYAKERNNTAAAYE--LYLPNLTNHQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	313
Z17993	VDKAYAKERNDAAYE--LELPNLTNAQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	314
Z17994	VDKAYAKERNLAAHE--LYLPNLTQDKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	315
Z17996	VDKAYAKERNNTAAQE--LELPNLTQAQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	316
Z17998	VDKAYAKERNDAAQE--LELPNLTAAQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	317
Z18001	VDKAYAKERNLAAHE--LYLPNLTNQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	318
Z18002	VDKAYAKERNKAAAYE--LYLPNLTQLQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	319

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18003	VDKAKERNHAAAYEILRLPNLTQDQIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	320
Z18004	VDKAKERNQAABEILYLPNLTNLQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	321
Z18006	VDKAKERNDAQAQELYLPNLTSEQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	322
Z18007	VDKAKERNFAAYEILNLPNLTASQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	323
Z18009	VDKAKERNDAAAHEILYLPNLTQQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	324
Z18010	VDKAKERNNEAAHEILQLPNLTQNYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	325
Z18011	VDKAKERNNSAAFEILYLPNLTSAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	326
Z18012	VDKAKERNNAAYEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	327
Z18013	VDKAKERNQAABEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	328
Z18014	VDKAKERNNEAAQELNLPNLTASQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	329
Z18015	VDKAKERNIAAHEILYLPNLTQNIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	330
Z18016	VDKAKERNNSAAFEILYLPNLTREQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	331
Z18017	VDKAKERNQAABEILYLPNLTQAQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	332
Z18018	VDKAKERNQAAYELFLPNLTSDQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	333
Z18019	VDKAKERNAAAYEILYLPNLTREQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	334
Z18020	VDKAKERNVBAQELYLPNLTSAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	335
Z18023	VDKAKERNIAAHEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	336
Z18024	VDKAKERNNEAAFEILYLPNLTENQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	337
Z18025	VDKAKERNNEAAAYEILYLPNLTDSQIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	338
Z18026	VDKAKERNNEAASEILDLPNLTQELWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	339
Z18028	VDKAKERNFAAHEILYLPNLTQGQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	340
Z18029	VDKAKERNNAABEILYLPNLTNKQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	341
Z18030	VDKAKERNKAAHEILYLPNLTNEQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	342
Z18031	VDKAKERNNEAAFEILYLPNLTQFQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	343
Z18032	VDKAKERNNSAAFEILYLPNLTINFQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	344
Z18033	VDKAKERNNEAAAYELNLPNLTQQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	345
Z18034	VDKAKERNIAAHEILYLPNLTQSQKWAFIWKLEDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	346
Z18035	VDKAKERNIAAYEILWLPNLTNAQKWAFIWKLADDPQSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	347
Z18040	VDKAKERNIAAHEILYLPNLTQQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	348

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18041	VDKYAKERNRAAQEILYLPNLTRRQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	349
Z18042	VDKYAKERNVAAQEILTLPNLTNEQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	350
Z18043	VDKYAKERNVAAHEILYLPNLTAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	351
Z18044	VDKYAKERNKAAFEILYLPNLTAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	352
Z18045	VDKYAKERNDAASEILYLPNLTQGIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	353
Z18046	VDKYAKERNAAAQEILYLPNLTRVQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	354
Z18047	VDKYAKERNEAAQEILYLPNLTKQIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	355
Z18049	VDKYAKERNQAANEILYLPNLTKQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	356
Z18050	VDKYAKERNDAAYEILNLPNLTSQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	357
Z18051	VDKYAKERNEAAYEILYLPNLTSKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	358
Z18053	VDKYAKERNEAAYEILFLPNLTHNQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	359
Z18055	VDKYAKERNDAAYEILYLPNLTNVQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	360
Z18056	VDKYAKERNKAAFEILALPNLTQAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	361
Z18057	VDKYAKERNHAAFEILQLPNLTSNQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	362
Z18058	VDKYAKERNRAAYEILYLPNLTSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	363
Z18059	VDKYAKERNAAQEILQLPNLTHAQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	364
Z18061	VDKYAKERNAAAYEILYLPNLTAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	365
Z18062	VDKYAKERNEAAQEILELPNLTNVQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	366
Z18063	VDKYAKERNEAAQEILYLPNLTKQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	367
Z18067	VDKYAKERNLAAHEILYLPNLTSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	368
Z18068	VDKYAKERNEAAQEILYLPNLTAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	369
Z18071	VDKYAKERNTAAFEILYLPNLTNHQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	370
Z18072	VDKYAKERNHAAQEILYLPNLTKKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	371
Z18073	VDKYAKERNAANEILYLPNLTHQGIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	372
Z18075	VDKYAKERNEAAYEILYLPNLINSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	373
Z18077	VDKYAKERNFAAQEILYLPNLTAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	374
Z18079	VDKYAKERNSAQEILELPNLTAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	375
Z18080	VDKYAKERNNAHEILYLPNLTSQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	376
Z18081	VDKYAKERNQAAFEILYLPNLTSQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	377

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18082	VDKAKERNFAAFE--LNLPNLTNAQSWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	378
Z18083	VDKAKERNFAAQQE--LYLPNLTNQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	379
Z18087	VDKAKERNFAAAYE--LYLPNLTQSQIWAFFIWKLADDPQSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	380
Z18091	VDKAKERNKAAFE--LYLPNLTTHAQIWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	381
Z18093	VDKAKERNQAAFE--LYLPNLTQGRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	382
Z18094	VDKAKERNSAHAHE--LYLPNLTKEQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	383
Z18097	VDKAKERNYAQQE--LYLPNLTNYQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	384
Z18098	VDKAKERNHAAAYE--LYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	385
Z18100	VDKAKERNQAQQE--LELPNLTNEQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	386
Z18102	VDKAKERNHAAAYE--LYLPNLTSSQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	387
Z18103	VDKAKERNFAAHE--LQLPNLTRYQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	388
Z18105	VDKAKERNFAAAYE--LYLPNLTNYQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	389
Z18107	VDKAKERNSAAYE--LYLPNLTSNQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	390
Z18109	VDKAKERNDAAYE--LYLPNLT'SNQVWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	391
Z18112	VDKAKERNFAAAYE--LNLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	392
Z18113	VDKAKERNFTAQQE--LYLPNLTNEQLWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	393
Z18114	VDKAKERNHAAQQE--LYLPNLTKEQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	394
Z18120	VDKAKERNVAAAEE--LKLPNLTQAQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	395
Z18121	VDKAKERNSAQQE--LELPNLTNAQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	396
Z18122	VDKAKERNFTAEEE--LYLPNLTTHAQQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	397
Z18123	VDKAKERNSAAYE--LYLPNLTQKQIWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	398
Z18125	VDKAKERNFAANE--LYLPNLTQAQQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	399
Z18126	VDKAKERNLAAFE--LQLPNLTQDQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	400
Z18127	VDKAKERNFAAHE--LYLPNLTNQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	401
Z18132	VDKAKERNFAAHE--LYLPNLTNAQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	402
Z18134	VDKAKERNFTAHE--LYLPNLTTHAQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	403
Z18136	VDKAKERNDAAYE--LYLPNLTNSQKQWAFIWKLADDPQSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	404
Z18139	VDKAKERNFAAQQE--LYLPNLTSAQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	405
Z18141	VDKAKERNFTAHE--LWLPNLTAAQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	406

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18142	VDKAKERNVAAYE-LLYLPNLTQDQIWAFIWKLADDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	407
Z18145	VDKAKERNAAQAE-LLVLPNLTQSQLWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	408
Z18146	VDKAKERNSAAFE-LLQLPNLTRNQHWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	409
Z18147	VDKAKERNKAAHE-LLYLPNLTQIQKWAIFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	410
Z18151	VDKAKERNFAANE-LLYLPNLTASQKWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	411
Z18154	VDKAKERNHAAYE-LLQLPNLTQQHWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	412
Z18155	VDKAKERNNTAAAYE-LLYLPNLTSAQTWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	413
Z18157	VDKAKERNAAAFE-LELPNLTQDQHWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	414
Z18159	VDKAKERNDAAYE-LLYLPNLTSEQRWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	415
Z18160	VDKAKERNRAAEE-LLKLPNLTKEQWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	416
Z18161	VDKAKERNNTAAAYE-LELPNLTQKQWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	417
Z18162	VDKAKERNIAAHE-LLYLPNLTNQKWAIFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	418
Z18163	VDKAKERNKAAASE-LLYLPNLTQVWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	419
Z18165	VDKAKERNNSAAYE-LLYLPNLTINYQWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	420
Z18166	VDKAKERNNAAYE-LLYLPNLTQQRWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	421
Z18168	VDKAKERNIAQAE-LLYLPNLTQKQWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	422
Z18169	VDKAKERNAAHE-LLYLPNLTAEQYWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	423
Z18170	VDKAKERNVAASE-LLNLPNLTQKQWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	424
Z18171	VDKAKERNFAAQE-LELPNLTNSQIWAIFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	425
Z18173	VDKAKERNKAAHE-LLYLPNLTQNIWAIFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	426
Z18175	VDKAKERNEAAYE-LLFLPNLTAAQHWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	427
Z18177	VDKAKERNIAQAE-LELPNLTSAQRWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	428
Z18178	VDKAKERNRAAFE-LLNLPNLTQQTWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	429
Z18180	VDKAKERNRAAQE-LLYLPNLTANQRWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	430
Z18181	VDKAKERNHAHE-LLYLPNLTQNQIWAIFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	431
Z18182	VDKAKERNNTAAAYE-LLYLPNLTQKQWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	432
Z18183	VDKAKERNRAAYE-LLYLPNLTQKQWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	433
Z18184	VDKAKERNQAAFE-LLNLPNLTNEQYWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	434
Z18186	VDKAKERNKAAVE-LELPNLTNDQYWAFIWKLDQDPQSSELLSEAKKLANDSQAPK	435

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18187	VDKAYAKERNSPAQEEILSLPNLTRSQVWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	436
Z18188	VDKAYAKERNAAAHEILYLPNLTQSQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	437
Z18189	VDKAYAKERNYAAYEILQLPNLTNSQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	438
Z18190	VDKAYAKERNAAAFEILYLPNLTTEEQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	439
Z18191	VDKAYAKERNQAAYEILYLPNLTNKQVWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	440
Z18192	VDKAYAKERNEAAYEILYLPNLTKAQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	441
Z18193	VDKAYAKERNKAAHEILYLPNLTSSQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	442
Z18194	VDKAYAKERNKAAAEILKLPNLTQQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	443
Z18195	VDKAYAKERNQAAYEILQLPNLTREQDWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	444
Z18196	VDKAYAKERNIAAQEILYLPNLTTRAQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	445
Z18197	VDKAYAKERNDAAQEILYLPNLTKKQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	446
Z18198	VDKAYAKERNAAYEILYLPNLTSDQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	447
Z18199	VDKAYAKERNEAAYEILYLPNLTNKQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	448
Z18200	VDKAYAKERNDAAEILYLPNLTNIQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	449
Z18201	VDKAYAKERNYAHEILYLPNLTQNQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	450
Z18202	VDKAYAKERNEAAYEILWLPNLTTHDQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	451
Z18203	VDKAYAKERNNAAQEILELPNLTWGQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	452
Z18204	VDKAYAKERNSPAHEILYLPNLTNAQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	453
Z18205	VDKAYAKERNDAAQEILDLPNLTNAQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	454
Z18206	VDKAYAKERNAAAQEILYLPNLTQIQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	455
Z18207	VDKAYAKERNAVAHEILYLPNLTQKQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	456
Z18208	VDKAYAKERNKAAHEILYLPNLTASQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	457
Z18209	VDKAYAKERNTAAYEILYLPNLTQAQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	458
Z18210	VDKAYAKERNIAAQEILYLPNLTQSQIWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	459
Z18211	VDKAYAKERNRAAQEILYLPNLTKEQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	460
Z18213	VDKAYAKERNSAAYEILYLPNLTKSQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	461
Z18214	VDKAYAKERNAAAFEILYLPNLTNRQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	462
Z18215	VDKAYAKERNEAAYEILALPNLTKAQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	463
Z18216	VDKAYAKERNTAAFEILYLPNLTNNQKWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	464

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18217	VDKAKERNIAAAYE_LYLPNLTQKQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	465
Z18218	VDKAKERNDAAFE_LYLPNLTSRQIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	466
Z18219	VDKAKERNNTAAAYE_LNLPNLTNEQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	467
Z18221	VDKAKERNDAAYE_LNLPNLTQQTWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	468
Z18222	VDKAKERNKAAYE_LYLPNLTNHQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	469
Z18223	VDKAKERNNTAAAE_LKLPNLTNAQLWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	470
Z18224	VDKAKERNNSAAQE_LYLPNLTQIQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	471
Z18225	VDKAKERNIAAAYE_LYLPNLTTSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	472
Z18226	VDKAKERNNTAAAYE_LYLPNLTNSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	473
Z18227	VDKAKERNNSAAQE_LYLPNLTAAQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	474
Z18229	VDKAKERNNSAAAYE_LYLPNLTSHSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	475
Z18230	VDKAKERNDAAYE_LNLPNLTSAQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	476
Z18231	VDKAKERNHAAHE_LYLPNLTTRQQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	477
Z18232	VDKAKERNAAAAYE_LYLPNLTINQQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	478
Z18234	VDKAKERNQAAFE_LYLPNLTNKKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	479
Z18235	VDKAKERNEAAQE_LYLPNLTQAQIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	480
Z18236	VDKAKERNEAAFE_LYLPNLTSEQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	481
Z18237	VDKAKERNRAAYE_LYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	482
Z18238	VDKAKERNNTAAQE_LYLPNLTQKQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	483
Z18239	VDKAKERNKAAYE_LYLPNLTQKQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	484
Z18241	VDKAKERNLAAFE_LNLPNLTNRQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	485
Z18242	VDKAKERNAAQE_LYLPNLTQKQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	486
Z18244	VDKAKERNEAAYE_LYLPNLTQGGKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	487
Z18245	VDKAKERNAAAYE_LYLPNLTQSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	488
Z18246	VDKAKERNNSAAYE_LYLPNLTJHQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	489
Z18247	VDKAKERNDAAFE_LYLPNLTKAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	490
Z18248	VDKAKERNLAQE_LWLPNLTKEQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	491
Z18249	VDKAKERNNTAAAYE_LYLPNLTQAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	492
Z18250	VDKAKERNAAAAYE_LYLPNLTWQQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	493

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18251	VDKYAKERNVAAYE-LLYLPNLTNSQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	494
Z18253	VDKYAKERNAAAHE-LLYLPNLTNAQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	495
Z18254	VDKYAKERNEAAFE-LLYLPNLTNAQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	496
Z18255	VDKYAKERNVAAHE-LLYLPNLTSAQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	497
Z18256	VDKYAKERNEAAHE-LLYLPNLTQOKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	498
Z18257	VDKYAKERNAAAFE-LLYLPNLTNYQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	499
Z18258	VDKYAKERNKAAFE-LLNLPNLTNEQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	500
Z18259	VDKYAKERNNAAYE-LLYLPNLTAAQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	501
Z18260	VDKYAKERNQAAFE-LLYLPNLTSSQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	502
Z18261	VDKYAKERNNAQE-LELPNLTSSQYWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	503
Z18262	VDKYAKERNQAAFE-LLYLPNLTNEQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	504
Z18263	VDKYAKERNNAAYE-LLYLPNLTWAQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	505
Z18264	VDKYAKERNEAAFE-LLYLPNLTNAQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	506
Z18265	VDKYAKERNIAAYE-LLYLPNLTNAQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	507
Z18266	VDKYAKERNNTAAFE-LLYLPNLTNAQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	508
Z18267	VDKYAKERNNAAYE-LLYLPNLTAAQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	509
Z18269	VDKYAKERNKAAHE-LLYLPNLTNKQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	510
Z18270	VDKYAKERNAAFE-LLYLPNLTNEQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	511
Z18271	VDKYAKERNNAAYE-LLYLPNLTNLQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	512
Z18272	VDKYAKERNEAAFE-LLYLPNLTSAQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	513
Z18273	VDKYAKERNLAAHE-LLYLPNLTQOKKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	514
Z18274	VDKYAKERNEAAFE-LLYLPNLTSAQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	515
Z18275	VDKYAKERNNAAYE-LLYLPNLTNEQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	516
Z18276	VDKYAKERNLAAQE-LLYLPNLTQOKKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	517
Z18277	VDKYAKERNNAAYE-LLKLPNLTWAQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	518
Z18278	VDKYAKERNNAQE-LLYLPNLTQOKKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	519
Z18279	VDKYAKERNIAAHE-LLWLPNLTSSQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	520
Z18280	VDKYAKERNQAAFE-LLYLPNLTSGQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	521
Z18281	VDKYAKERNEAAFE-LLYLPNLTNLQKWAFTWKLDADDPQSSELLSEAKKINDSQAPK	522

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18282	VDKAYAKERNDAAYEILYLPNLTNQKWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	523
Z18284	VDKAYAKERNAAYEILYLPNLTQDQKWAFIWKLADDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	524
Z18285	VDKAYAKERNEAYEILYLPNLTDQQRWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	525
Z18286	VDKAYAKERNNTAAQEILYLPNLTNRQKWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	526
Z18287	VDKAYAKERNYAAQEILYLPNLTQAQIWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	527
Z18288	VDKAYAKERNHAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	528
Z18289	VDKAYAKERNEAYEILWLPNLTNQKWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	529
Z18290	VDKAYAKERNVAAYEILYLPNLTNQQRWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	530
Z18291	VDKAYAKERNHAAYEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	531
Z18292	VDKAYAKERNLAAHEILYLPNLTQGIWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	532
Z18293	VDKAYAKERNDDAAFEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	533
Z18294	VDKAYAKERNDDAAFEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	534
Z18295	VDKAYAKERNHAAQEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	535
Z18296	VDKAYAKERNFAAHEILYLPNLTISKQWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	536
Z18297	VDKAYAKERNRAAFEILQLPNLTWAQNWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	537
Z18298	VDKAYAKERNIAAQEILYLPNLTQLQIWAFIWKLADDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	538
Z18299	VDKAYAKERNKAAFEILYLPNLTNRQKWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	539
Z18300	VDKAYAKERNLAAFEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	540
Z18301	VDKAYAKERNEAYEILYLPNLTSEQIWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	541
Z18302	VDKAYAKERNSAAYEILYLPNLTQRQKWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	542
Z18303	VDKAYAKERNIAAQEILYLPNLTQKIWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	543
Z18305	VDKAYAKERNSAAFEILNLPNLTQDQHWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	544
Z18306	VDKAYAKERNEAAHEILYLPNLTQNKWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	545
Z18307	VDKAYAKERNDDAAFEILQLPNLTKAQHWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	546
Z18308	VDKAYAKERNSAAFEILYLPNLTQNRWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	547
Z18309	VDKAYAKERNEAAFEILNLPNLTSSQHWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	548
Z18310	VDKAYAKERNVAAQEILYLPNLTNEQRWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	549
Z18311	VDKAYAKERNSAAHEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	550
Z18312	VDKAYAKERNAAAFEILYLPNLTQEQRWAFIWKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	551

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18313	VDKAYAKERNRAAHELLYLPNLTQVQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	552
Z18314	VDKAYAKERNEAAQELDLPNLTREQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	553
Z18315	VDKAYAKERNHAAQELYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	554
Z18316	VDKAYAKERNFAAYELYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	555
Z18317	VDKAYAKERNAAYELYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	556
Z18318	VDKAYAKERNQAAQELTLPNLTAEQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	557
Z18319	VDKAYAKERNNAAYELYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	558
Z18320	VDKAYAKERNKAAAYELYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	559
Z18321	VDKAYAKERNQAAAECLKPNLTQAQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	560
Z18322	VDKAYAKERNNAAEELKLPNLTQGLWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	561
Z18323	VDKAYAKERNNAQELYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	562
Z18324	VDKAYAKERNAAAHELLYLPNLTNQHIAWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	563
Z18325	VDKAYAKERNKAAEELYLPNLTQGIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	564
Z18326	VDKAYAKERNDAAFEELYLPNLTQAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	565
Z18327	VDKAYAKERNDAAAYELYLPNLTQAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	566
Z18328	VDKAYAKERNSAAFEELYLPNLTQEQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	567
Z18329	VDKAYAKERNNTAAHELLYLPNLTNQQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	568
Z18330	VDKAYAKERNAAAFEELYLPNLTQIQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	569
Z18331	VDKAYAKERNRAAFEELYLPNLTQAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	570
Z18332	VDKAYAKERNLAHEELYLPNLTQSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	571
Z18333	VDKAYAKERNKAAHEELYLPNLTAAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	572
Z18334	VDKAYAKERNEAATEELKLPNLTNAQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	573
Z18335	VDKAYAKERNLAHEELYLPNLTNVQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	574
Z18336	VDKAYAKERNQAAQELYLPNLTNHHQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	575
Z18337	VDKAYAKERNDAAQELYLPNLTNHHQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	576
Z18338	VDKAYAKERNAAYELYLPNLTNQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	577
Z18339	VDKAYAKERNNTAAHEELYLPNLTNSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	578
Z18340	VDKAYAKERNHAAQELYLPNLTQKIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	579
Z18341	VDKAYAKERNVAHEELYLPNLTNEQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKINDSQAPK	580

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18342	VDKAYAKERNHAAAYEILNLPNLTQDQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	581
Z18343	VDKAYAKERNDAAYEILYLPNLTSSQIWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	582
Z18344	VDKAYAKERNNAAYEILNLPNLTQAQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	583
Z18345	VDKAYAKERNEAAYEILYLPNLTNEQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	584
Z18346	VDKAYAKERNNTAAYEILYLPNLTQQQKWAFIWKLEDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	585
Z18347	VDKAYAKERNQAAYEILYLPNLTSHQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	586
Z18348	VDKAYAKERNDAAYEILYLPNLTQEQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	587
Z18349	VDKAYAKERNIAAHEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	588
Z18350	VDKAYAKERNSAQAEILYLPNLTQQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	589
Z18351	VDKAYAKERNNAAFEILYLPNLTQKQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	590
Z18352	VDKAYAKERNSAAHEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	591
Z18354	VDKAYAKERNNTAAYEILYLPNLTQEIQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	592
Z18355	VDKAYAKERNSAAHEILYLPNLTNAQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	593
Z18357	VDKAYAKERNFAAYEILYLPNLTSSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	594
Z18358	VDKAYAKERNSAAHEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	595
Z18359	VDKAYAKERNNAAYEILNLPNLTQVQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	596
Z18360	VDKAYAKERNDAAFEILNLPNLTQSQTWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	597
Z18361	VDKAYAKERNAAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	598
Z18362	VDKAYAKERNSAAHEILYLPNLTQIQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	599
Z18363	VDKAYAKERNDAAHEILYLPNLTQEQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	600
Z18364	VDKAYAKERNNAAYEILYLPNLTQQQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	601
Z18365	VDKAYAKERNAAAYEILYLPNLTQKQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	602
Z18366	VDKAYAKERNHAAAYEILKLPNLTREQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	603
Z18367	VDKAYAKERNAAAHEILYLPNLTQGQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	604
Z18369	VDKAYAKERNKAAQELLELPNLTNEQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	605
Z18370	VDKAYAKERNVAAYEILYLPNLTSEQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	606
Z18371	VDKAYAKERNKAAYEILNLPNLTSEQVWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	607
Z18372	VDKAYAKERNAAAHEILYLPNLTNVQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	608
Z18373	VDKAYAKERNLAAYEILYLPNLTNSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPK	609

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18375	VDKAYAKERNDA AHE LL YLPNLTNTQKWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	610
Z18376	VDKAYAKERNDA AEE LL HLPNLTQGGI WAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	611
Z18378	VDKAYAKERNDA AAYE LL YLPNLTNTQKWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	612
Z18379	VDKAYAKERNKA AYE LL HLPNLTGQI WAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	613
Z18380	VDKAYAKERNAA AFE LL HLPNLTQAQQWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	614
Z18381	VDKAYAKERN SA AEE LL HLPNLT SNQTWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	615
Z18382	VDKAYAKERNDA AYE LL YLPNLTSTQRWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	616
Z18383	VDKAYAKERNFA AQE LL HLPNLT AHQY WAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	617
Z18384	VDKAYAKERNRA AHE LL KLPNLTATQY WAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	618
Z18385	VDKAYAKERNAA AHE LL YLPNLTNTQKWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	619
Z18386	VDKAYAKERNIA AEE LL HLPNLTQDQLWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	620
Z18387	VDKAYAKERNFA ANE LL WLPNLTNTQKWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	621
Z18388	VDKAYAKERNLA AQE LL HLPNLTASQY WAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	622
Z18389	VDKAYAKERNNA AFE LL HLPNLTINAQRWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	623
Z18390	VDKAYAKERN TA AYE LL YLPNLTKTQKWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	624
Z18391	VDKAYAKERNI PA YE LL HLPNLTQDQI WAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	625
Z18392	VDKAYAKERNVA AEE LL HLPNLTNQQLWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	626
Z18393	VDKAYAKERNIA AEE LL HLPNLTQAQI WAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	627
Z18394	VDKAYAKERNNA AEE LL HLPNLTANQLWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	628
Z18395	VDKAYAKERNHA AQE LL HLPNLTQAQTWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	629
Z18396	VDKAYAKERNYA AEE LL HLPNLTNQHWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	630
Z18397	VDKAYAKERNAA AQE LL YLPNLTQTQKWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	631
Z18398	VDKAYAKERNVA AQE LL ELPNLTATQY WAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	632
Z18399	VDKAYAKERNEA AHE LL YLPNLTQTQKWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	633
Z18400	VDKAYAKERNYA AYE LL HLPNLTQAQKWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	634
Z18401	VDKAYAKERN SA AYE LL YLPNLTQTQKWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	635
Z18402	VDKAYAKERNRA AFE LL YLPNLTNTQKWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	636
Z18404	VDKAYAKERNQA AVE LL HLPNLTASQY WAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	637
Z18405	VDKAYAKERNYA AVE LL HLPNLT HQQVWAFIWKLD DDPQS SSELLSEAKKLNDSQAPK	638

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18406	VDKAKERNNTAAAYE_LYLPNLTNTQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	639
Z18407	VDKAKERNNDAAAE_LHLPNLTQEQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	640
Z18408	VDKAKERNNDAAAYE_LHLPNLTQAQNWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	641
Z18411	VDKAKERNAAAAAE_LHLPNLTQDQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	642
Z18412	VDKAKERNNEAAAE_LHLPNLTWSQHWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	643
Z18413	VDKAKERNNDAAFE_LHLPNLTNAQHWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	644
Z18414	VDKAKERNNEAAFE_LYLPNLTNTQQRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	645
Z18415	VDKAKAKERNKAABE_LHLPNLTSSQYWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	646
Z18416	VDKAKAKERNNTAAQE_LHLPNLTQGIWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	647
Z18417	VDKAKAKERNNAAQE_LHLPNLTAEQYWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	648
Z18419	VDKAKAKERNDAANE_LHLPNLTNEQNWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	649
Z18420	VDKAKAKERNHAAHE_LYLPNLTNKKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	650
Z18421	VDKAKAKERNQAAFE_LQLPNLTQQHWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	651
Z18422	VDKAKAKERNQAAHE_LYLPNLTNFKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	652
Z18423	VDKAKAKERNKAAQE_LYLPNLTQQQRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	653
Z18424	VDKAKAKERNIAAHE_LYLPNLTSSQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	654
Z18425	VDKAKAKERNNTAAHE_LYLPNLTQQQRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	655
Z18426	VDKAKAKERNSPAAYE_LYLPNLTNRQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	656
Z18427	VDKAKAKERNDAAFE_LYLPNLTQGIWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	657
Z18428	VDKAKAKERNNEAAFE_LYLPNLTQNIWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	658
Z18429	VDKAKAKERNRAAEE_LYLPNLTSSQIWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	659
Z18430	VDKAKAKERNYAAFE_LNLPNLTNQHWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	660
Z18431	VDKAKAKERNSPAFE_LNLPNLTNEQTWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	661
Z18432	VDKAKAKERNDAAYE_LNLPNLTAAQNWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	662
Z18433	VDKAKAKERNAAAAQE_LLDLPNLTQAQYWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	663
Z18434	VDKAKAKERNNAAYE_LYLPNLTQQQRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	664
Z18435	VDKAKAKERNQAAFE_LNLPNLTNKRQHWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	665
Z18437	VDKAKAKERNAAAAHE_LYLPNLTNSQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	666
Z18438	VDKAKAKERNKAAYE_LYLPNLTSKQKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	667

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18439	VDKAKERNIAAAYE_LYLPNLTNQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	668
Z18440	VDKAKERNLAAQE_LYLPNLTQLOKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	669
Z18441	VDKAKERNNSAAAYE_LYLPNLTSHQRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	670
Z18442	VDKAKERNQAAHE_LYLPNLTQAQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	671
Z18443	VDKAKERNQAAAYE_LYLPNLTQHOKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	672
Z18444	VDKAKERNNTAAFE_LYLPNLTQGRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	673
Z18445	VDKAKERNVAAHE_LYLPNLTQSQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	674
Z18446	VDKAKERNLAAQE_LYLPNLTNEQYWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	675
Z18447	VDKAKERNAAAQE_LYLPNLTNSQLWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	676
Z18449	VDKAKERNKAAFE_LYLPNLTSAQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	677
Z18450	VDKAKERNDAAYE_LYLPNLTQKIWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	678
Z18451	VDKAKERNLAAQE_LYLPNLTQQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	679
Z18452	VDKAKERNEAAYE_LYLPNLTDRQIWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	680
Z18453	VDKAKERNQAAQE_LYLPNLTJNGQRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	681
Z18454	VDKAKERNHAAQE_LYLPNLTQQRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	682
Z18455	VDKAKERNDAAFE_LYLPNLTQEQVWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	683
Z18456	VDKAKERNIAAAYE_LYLPNLTQSQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	684
Z18457	VDKAKERNYAAHE_LYLPNLTNQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	685
Z18458	VDKAKERNEAAYE_LYLPNLTQAQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	686
Z18459	VDKAKERNAAAQE_LYLPNLTKAQHWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	687
Z18461	VDKAKERNNTAAFE_LYLPNLTQGRWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	688
Z18462	VDKAKERNKAAAYE_LYLPNLTNQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	689
Z18463	VDKAKERNQAAFE_LYLPNLTNNQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	690
Z18465	VDKAKERNDAAYE_LYLPNLTQQIWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	691
Z18466	VDKAKERNVAAQE_LYLPNLTKAQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	692
Z18468	VDKAKERNNSAAHE_LYLPNLTQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	693
Z18469	VDKAKERNNTAAAYE_LYLPNLTQHOKWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	694
Z18470	VDKAKERNVAAQE_LYLPNLTQYQKQWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	695
Z18471	VDKAKERNNAAYE_LYLPNLTSAQHWAFIWKLDDDPQSSELSEAKKINDSQAPK	696

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18472	VDKAKERNNSAAYEILYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	697
Z18473	VDKAKERNEAAYEILYLPNLTQQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	698
Z18474	VDKAKERNNTAAQEILYLPNLTQSQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	699
Z18475	VDKAKERNNTAAEILYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	700
Z18476	VDKAKERNNSAAQEILYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	701
Z18478	VDKAKERNDAAFEILYLPNLTQQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	702
Z18479	VDKAKERNKAAHEILYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	703
Z18480	VDKAKERNNTAAEILYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	704
Z18481	VDKAKERNHAAHEILYLPNLTQSQIWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	705
Z18482	VDKAKERNNSAAYEILYLPNLTAAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	706
Z18484	VDKAKERNNSAAYEILYLPNLTNNQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	707
Z18485	VDKAKERNFAAQEILYLPNLTGQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	708
Z18486	VDKAKERNDAAYEILYLPNLTQQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	709
Z18487	VDKAKERNNTAAEILYLPNLTQSQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	710
Z18488	VDKAKERNNSAAFEILYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	711
Z18489	VDKAKERNLAAQEILELPNLTQSQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	712
Z18490	VDKAKERNNTAAEILYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	713
Z18491	VDKAKERNNTAAHEILYLPNLTQKQIWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	714
Z18492	VDKAKERNQAAYEILYLPNLTQAIWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	715
Z18493	VDKAKERNFAAHEILYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	716
Z18494	VDKAKERNNTAAEILYLPNLTSAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	717
Z18495	VDKAKERNNTAAEILYLPNLTNLQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	718
Z18496	VDKAKERNDAAFEILYLPNLTSEQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	719
Z18497	VDKAKERNDAAQEILELPNLTWAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	720
Z18499	VDKAKERNNTAAHEILYLPNLTQKQIWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	721
Z18500	VDKAKERNNTAAEILYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	722
Z18501	VDKAKERNNSAAEEILYLPNLTQSQIWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	723
Z18502	VDKAKERNDAAFEILYLPNLTQYQIWAIFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	724
Z18503	VDKAKERNFAAQEILYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	725

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18504	VDKAKERNSPAQEILYLPNLTQRQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	726
Z18505	VDKAKERNAAAFEILYLPNLTQGGKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	727
Z18506	VDKAKERNHAAHEILYLPNLTQAQIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	728
Z18507	VDKAKERNAAAAYEILFLPNLTIIQQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	729
Z18508	VDKAKERNIAAQEILHLPNLTAAQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	730
Z18509	VDKAKERNAAAFEILNLPNLTQSHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	731
Z18511	VDKAKERNQAAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	732
Z18512	VDKAKERNNTAAAYEILYLPNLTQAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	733
Z18513	VDKAKERNKAAHEILYLPNLTNLQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	734
Z18514	VDKAKERNSPAAFEILYLPNLTTHSQIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	735
Z18515	VDKAKERNLAAYEILYLPNLTQSQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	736
Z18516	VDKAKERNEAAAYEILYLPNLTASQIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	737
Z18517	VDKAKERNLAAYEILYLPNLTQSQIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	738
Z18519	VDKAKERNEAAAYEILQLPNLTSSQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	739
Z18520	VDKAKERNEAAAYEILYLPNLTQKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	740
Z18521	VDKAKERNAPAHEILYLPNLTQGGIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	741
Z18522	VDKAKERNEAAHEILYLPNLTSSQIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	742
Z18523	VDKAKERNVAAFEILYLPNLTNGQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	743
Z18524	VDKAKERNKAAAYEILYLPNLTQQQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	744
Z18525	VDKAKERNKAAAYEILYLPNLTNHQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	745
Z18526	VDKAKERNEAAQEILYLPNLTSIQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	746
Z18527	VDKAKERNNTAAWEILQLPNLTQAQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	747
Z18528	VDKAKERNAAVAAQEILYLPNLTQGGKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	748
Z18529	VDKAKERNNTAAAYEILYLPNLTAAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	749
Z18530	VDKAKERNDAAYEILYLPNLTISKQWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	750
Z18531	VDKAKERNNAAQEILYLPNLTNAQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	751
Z18532	VDKAKERNVAAYEILYLPNLTSDQKWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	752
Z18533	VDKAKERNYAAQEILYLPNLTQTQIWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	753
Z18534	VDKAKERNNTAAHEILQLPNLTAAQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLDSQAPK	754

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18535	VDKYAKERNNSAAHELLYLPNLTANQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	755
Z18536	VDKYAKERNQAAVEILYLPNLTQGGKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	756
Z18537	VDKYAKERNDAAFEILSLPNLTRAQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	757
Z18538	VDKYAKERNNAAQEILYLPNLTQSQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	758
Z18539	VDKYAKERNHAAANEILQLPNLTNEQTWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	759
Z18540	VDKYAKERNNSAAHEILYLPNLTNNKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	760
Z18541	VDKYAKERNLAAVEILYLPNLTQAQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	761
Z18542	VDKYAKERNDAAHEILYLPNLTQQQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	762
Z18543	VDKYAKERNDAAYEILYLPNLTAKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	763
Z18544	VDKYAKERNFAAQEILYLPNLTQYQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	764
Z18545	VDKYAKERNWAAVEILYLPNLTNAQRWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	765
Z18546	VDKYAKERNKAAVEILKLPNLTGRQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	766
Z18547	VDKYAKERNAAAQEILELPNLTQAQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	767
Z18548	VDKYAKERNLAAVEILYLPNLTQKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	768
Z18549	VDKYAKERNNSAAVEILYLPNLTTHAQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	769
Z18550	VDKYAKERNQAAVEILYLPNLTSAQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	770
Z18551	VDKYAKERNQAAHEILYLPNLTQKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	771
Z18552	VDKYAKERNDAAYEILYLPNLTNHQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	772
Z18553	VDKYAKERNFAAYEILYLPNLTNQKQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	773
Z13080	VDKYAKERNNSAAEEILYLPNLTMQQLWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	774
Z13088	VDKYAKERNNAATEILRLPNLTAGQTWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	775
Z13091	VDKYAKERNNAAFEILRLPNLTNGQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	776
Z13112	VDKYAKERNAAAQEILYLPNLTNEQHWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	777
Z13120	VDKYAKERNRAANEILQLPNLTGQVWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	778
Z13147	VDKYAKERNRAAYEILQLPNLTTHQQTWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	779
Z13154	VDKYAKERNDAAYEILQLPNLTNRQVWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	780
Z13156	VDKYAKERNQAAVEILQLPNLTAQYWAFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	781
Z13158	VDKYAKERNDAAFEILQLPNLTNSQHWAFIWKLEDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	782
Z13164	VDKYAKERNNAAQEILQLPNLTQLQKWAFFIWKLDLDDPSQSSELLSEAKKLANDSQAPK	783

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z13165	VDKAKERNYAAWE-LRLPNLTASQYWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	784
Z13169	VDKAKERNRAAQE-LVLPNLTQKQWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	785
Z13198	VDKAKERNAAAYE-LTLPNLTNKQWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	786
Z13304	VDKAKERNNAASE-LALPNLTQLQWAFIWKLADDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	787
Z13104	VDKAKERNRAAYE-LQLPNLTNQHWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	788
Z13115	VDKAKERNRAASE-LILLPNLTRMQHWAFIWKLADDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	789
Z13117	VDKAKERNLAWE-LQLPNLTNYQHWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	790
Z13134	VDKAKERNQAATE-LVLPNLTTHQHWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	791
Z13186	VDKAKERNTAATF-LIYLPNLTQVWAFIWKLDDDPQSSEIISFAKKTNDSPK	792
Z13190	VDKAKERNAAAE-LDLPNLTAGQWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	793
Z13210	VDKAKERNRAWE-LQLPNLTNTQWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	794
Z13368	VDKAKERNAAWE-LRLPNLTRHQWAFIWKLADDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	795
Z13447	VDKAKERNQAAYE-LVLPNLTQKQWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	796
Z13087	VDKAKERNLAAAE-LALPNLTRGQHWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	797
Z13105	VDKAKERNYAAAE-LQLPNLTGLQWAFIWKLADDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	798
Z13130	VDKAKERNRAAQE-VKLPNLTTHQQWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	799
Z13163	VDKAKERNAAAE-LQLPNLTNTQWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	800
Z13168	VDKAKERNAAAE-LQLPNLTTRQWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	801
Z13172	VDKAKERNDAAVE-LRLPNLTSTQWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	802
Z13195	VDKAKERNQAAGE-LSLPNLTGEQHWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	803
Z13361	VDKAKERNMAAE-LGLPNLTSHQHWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	804
Z13364	VDKAKERNHAHE-TGTPNLTAHQHWAFIWKLADDPQSSEIISFAKKTNDSPK	805
Z13397	VDKAKERNAAAE-LRLPNLTSSQWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	806
Z13409	VDKAKERNSAHE-LVLPNLTDDQWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	807
Z13419	VDKAKERNAAAGE-LRLPNLTANQHWAFIWKLADDPQSQSELLSEAKKLNDSPK	808
Z15168-Cys	AEAKYAKERNNAAFEILRLPNLTNGQHWAFIWKLADDPQSQSELLSEAKKLNDSPKVDC	809
Z15169-Cys	AEAKYAKERNQAAGEILQLPNLTAQWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPKVDC	810
Z18608-Cys	AEAKYAKERNKAAYETIYLPNLTNAQKQWAFIWKLDDDPQSSEIISFAKKTNDSPKVDC	811
Z18609-Cys	AEAKYAKERNAAAAYEILYLPNLTNAQKQWAFIWKLDDDPQSQSELLSEAKKLNDSPKVDC	812

Figura 1

Designación	Secuencia	SEQ ID NO:
Z18610-Cys	AEAKYAKERNDAAYELLYLPNLTNQKQWAFIWKIADDPQSSELLSEAKKLNDSQAPKVDIC	813
Z15170	AEAKYAKERNYAAWEILRLPNLTASQYWAFIWKIADDPQSSELLSEAKKLNDSQAPK	814
HC _{Lxx}	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFITNYMYWVRQAPQGQLEWMGGINPSNGGTFNFKKKNRVLT LTTDSITTTAYMELKSLQFDDTAIVYICARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPPLAPCSRST SESTAAAGCLVKDYFPEPVIVSNWNSCALTSQGVETFPFAVLQSSCLYSLSSVTVTPSSSLGKITYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFEN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRWVSLTVLHQDLNKGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSGFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	815
LC _{Lxx}	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA SYLESGVPAREFSGS GSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQHSRCLPLTFGGGTKEIKRIVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSITLTL SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSS PVTXSFNRGEC	816
HC _{Trp-i}	QVQLVESGGGVQPGRSRLSCAASGFTFSSTYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNKYYADSVKGRFT ISRNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLTVTSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVIVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKITYICNVNHNKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSGFFLYSKLTVD KSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	817
LC _{Trp-i}	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSPWTFGGGTKEIKRIVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLIN NFYPREAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSITLTL SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	818

Figura 2A

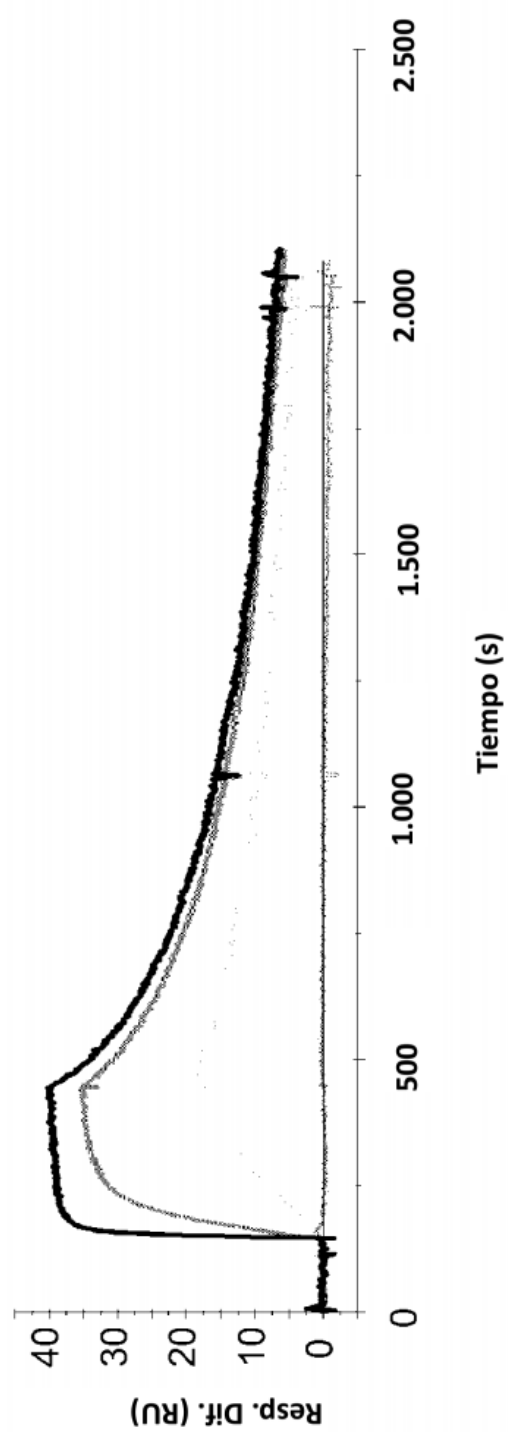


Figura 2B

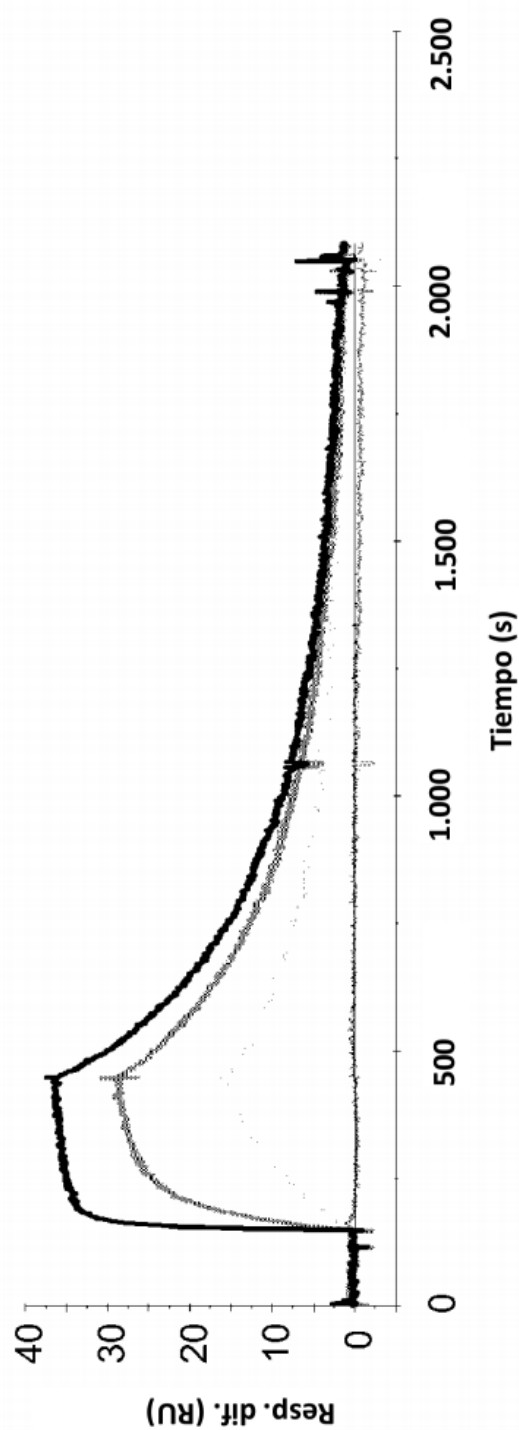
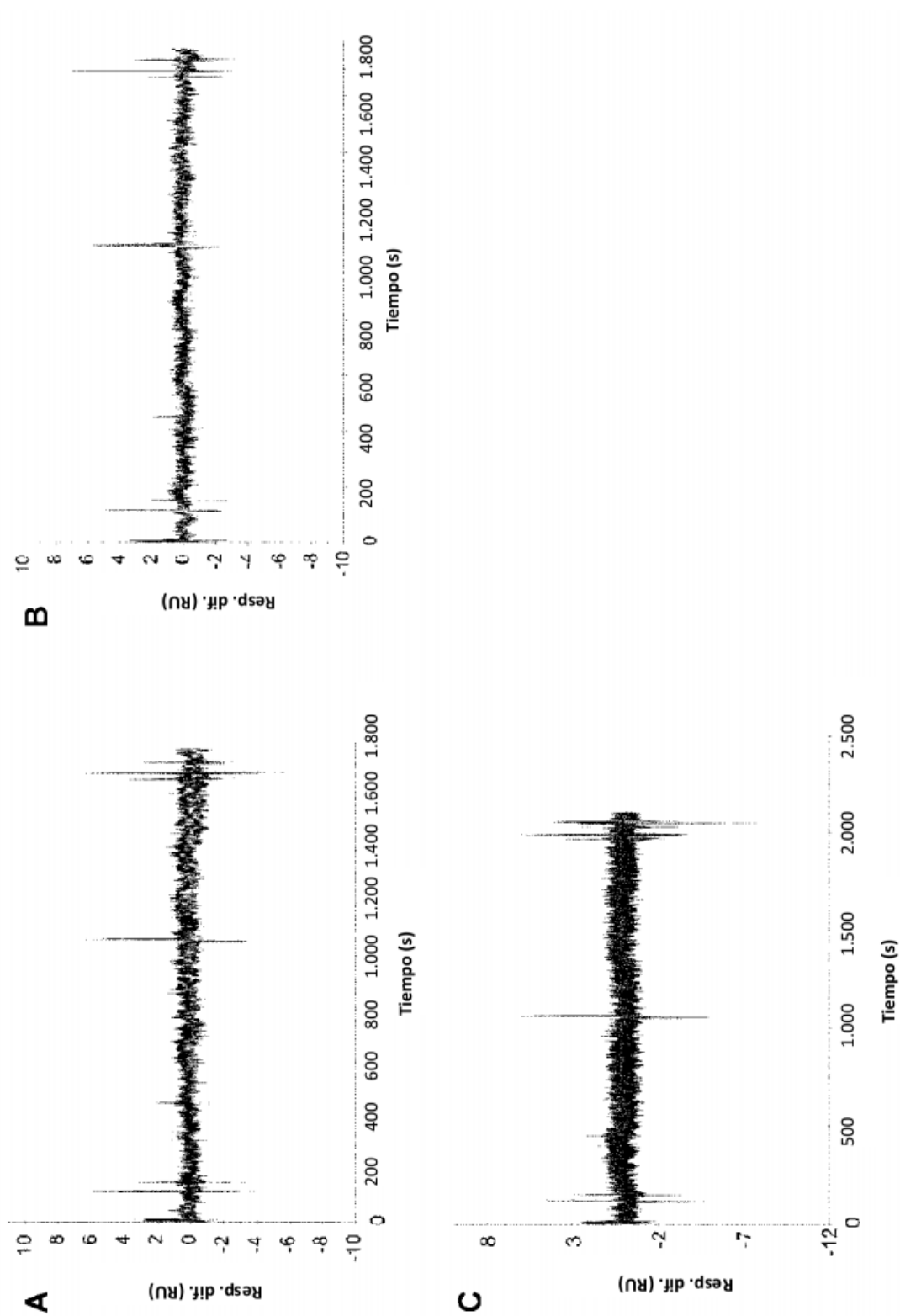


Figura 3



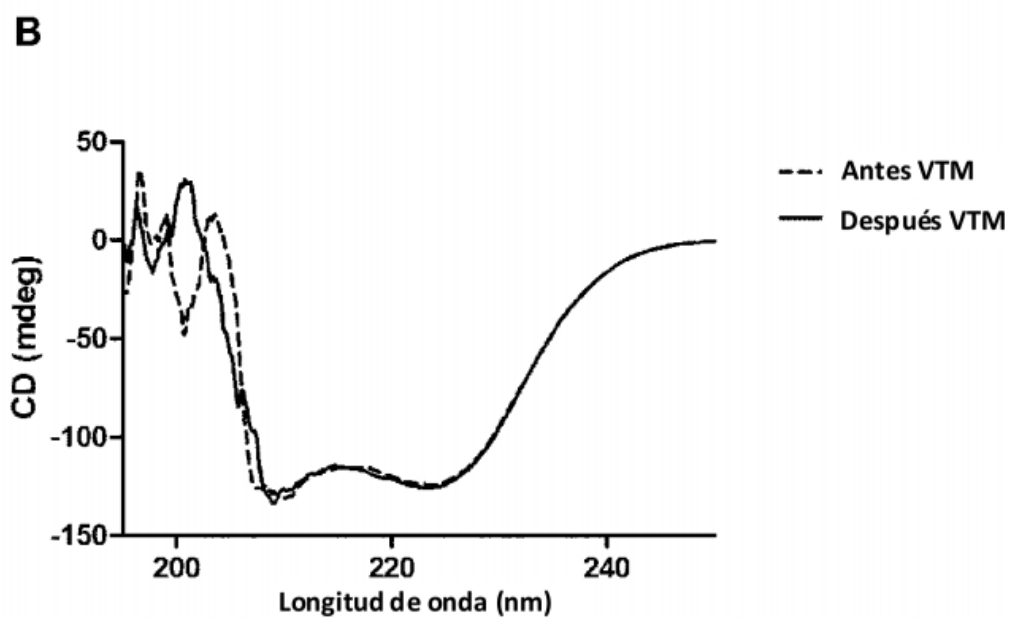
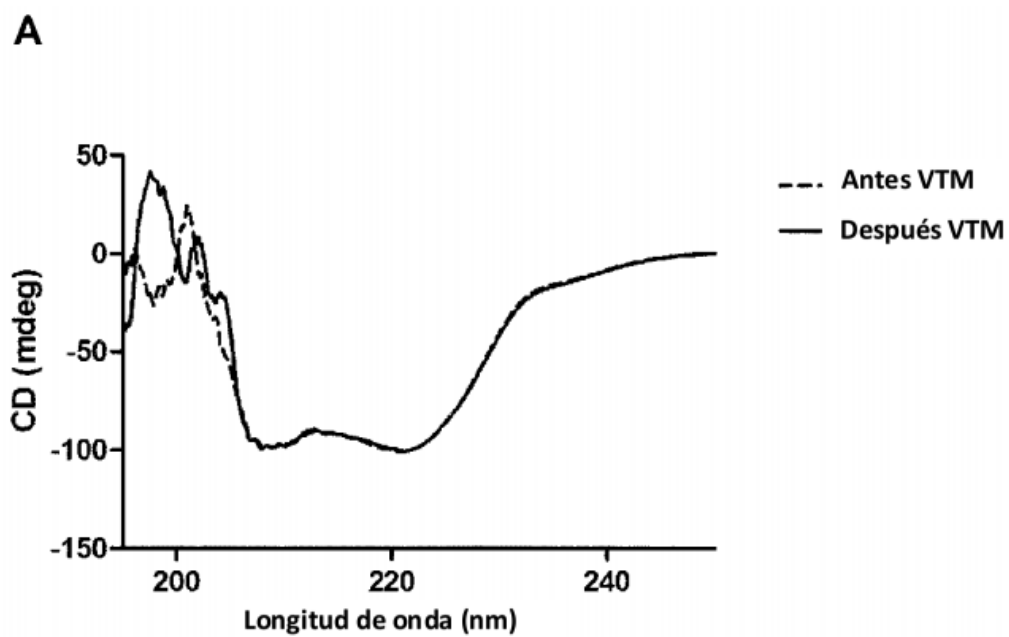


Figura 4

A

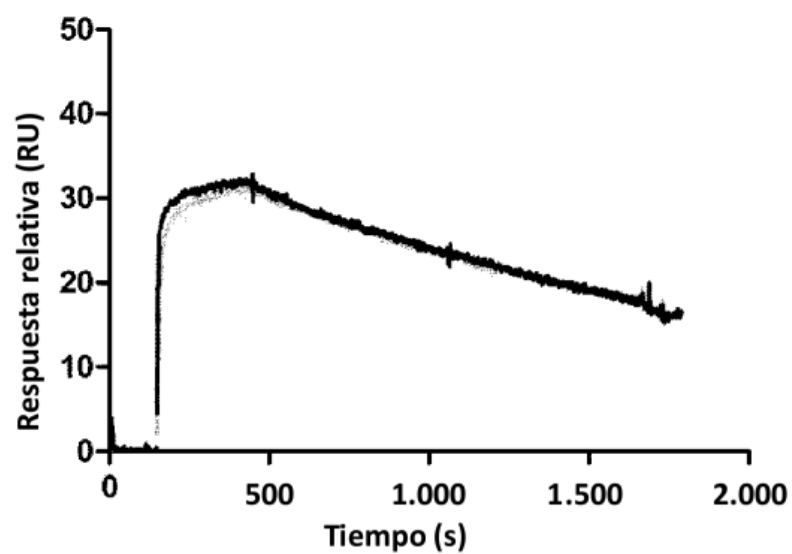
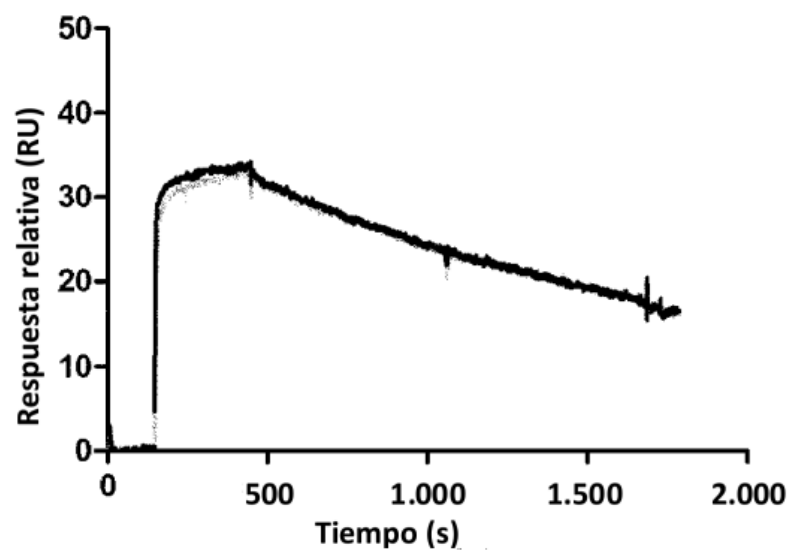


Figura 5

B



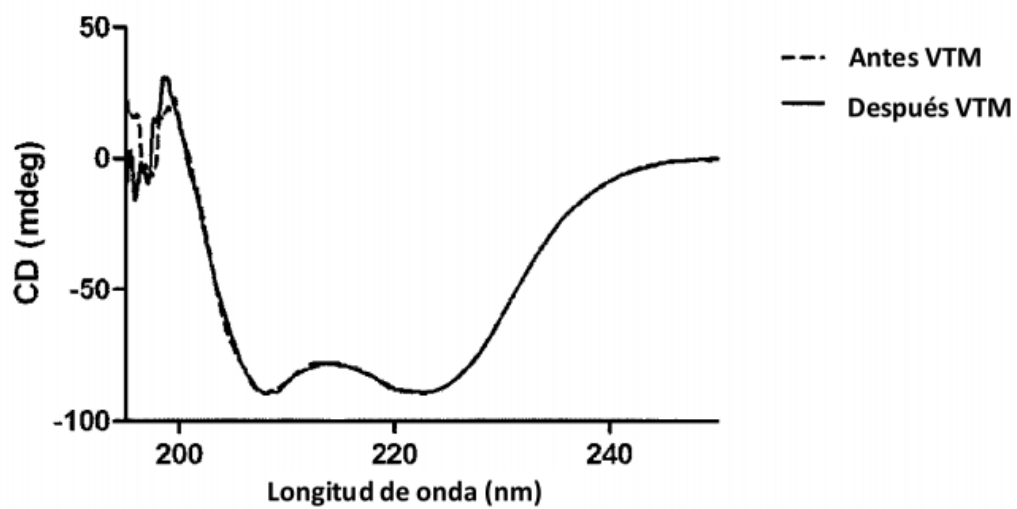
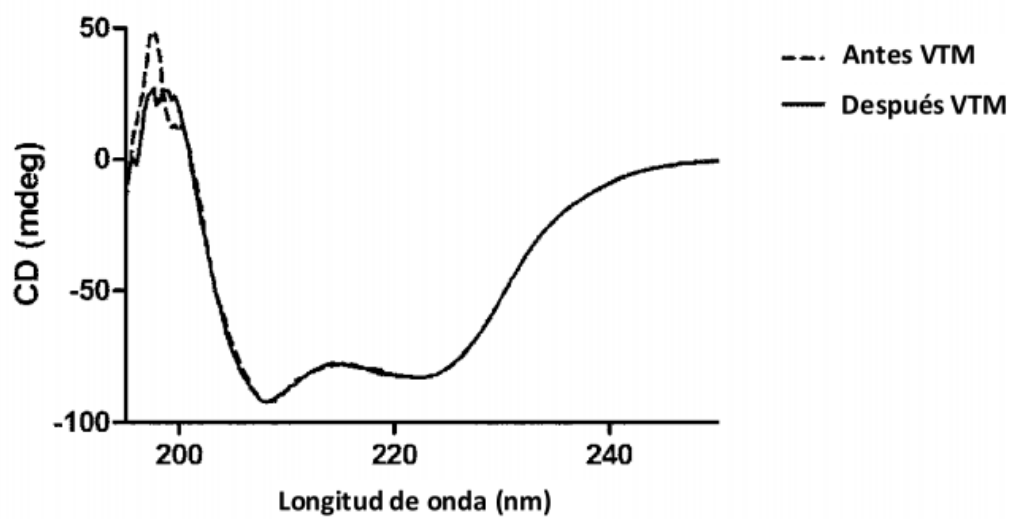
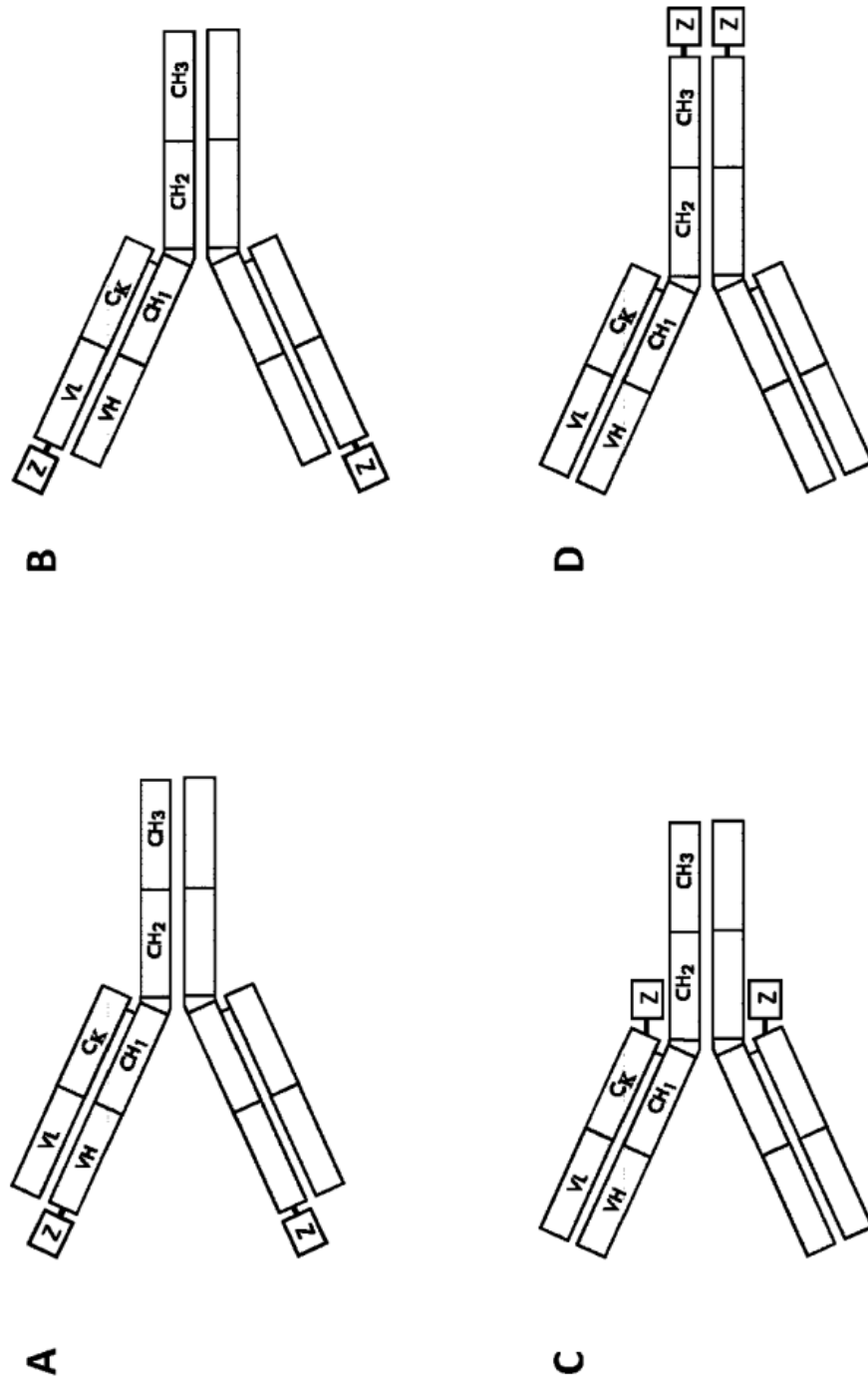
A**B**

Figura 6

Figura 7



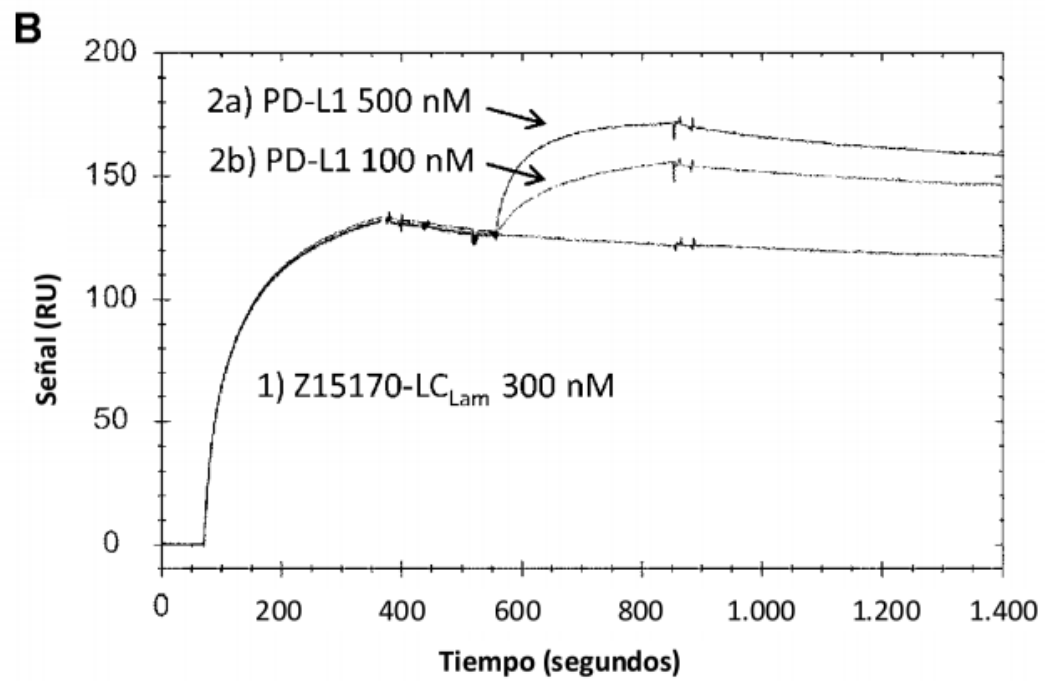
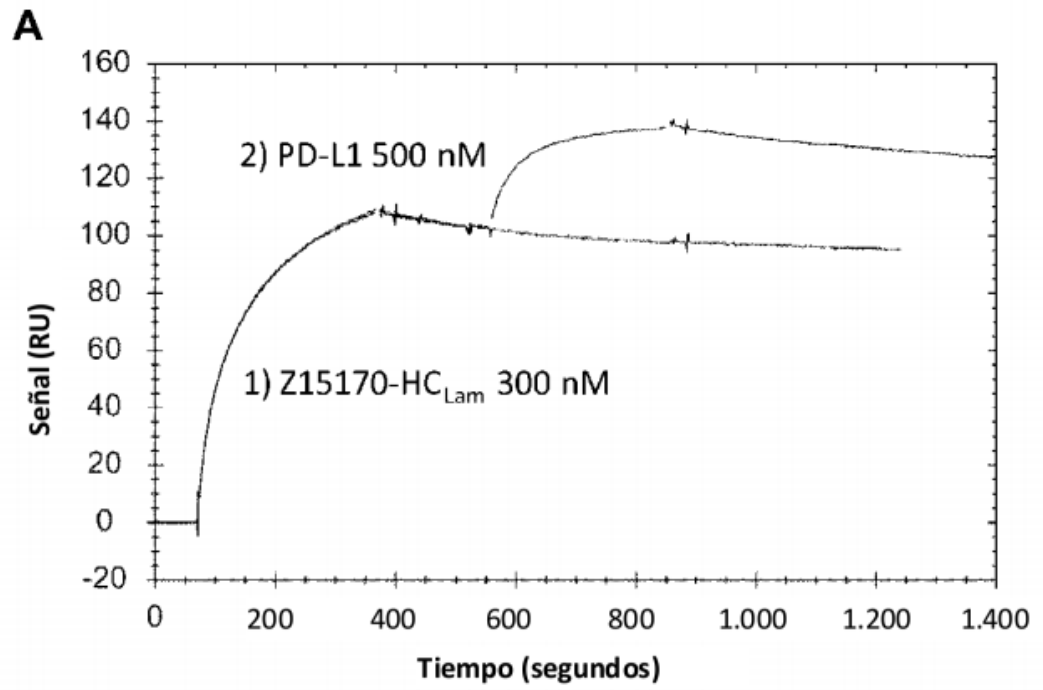


Figura 8A-B

Figura 8C-D

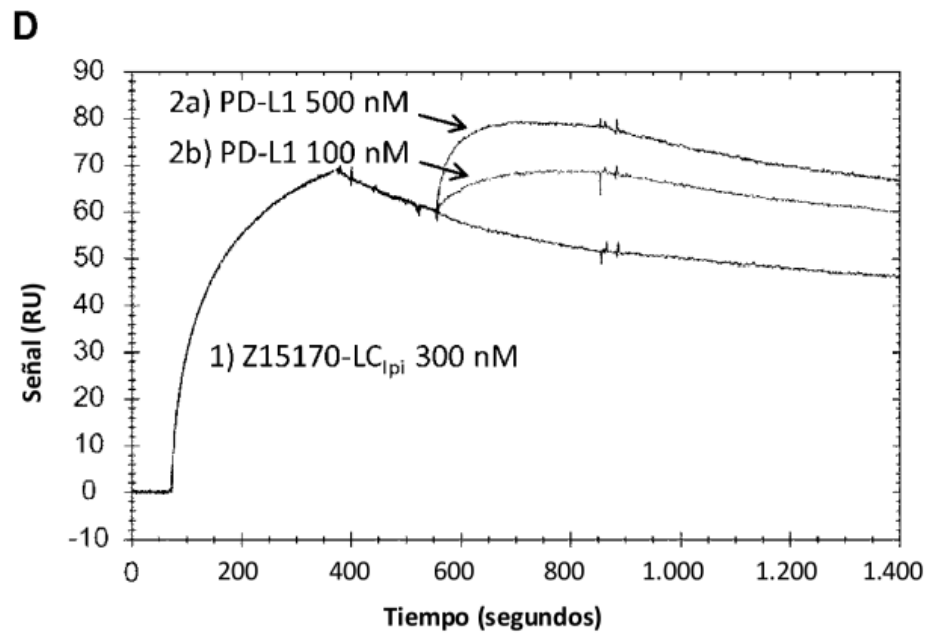
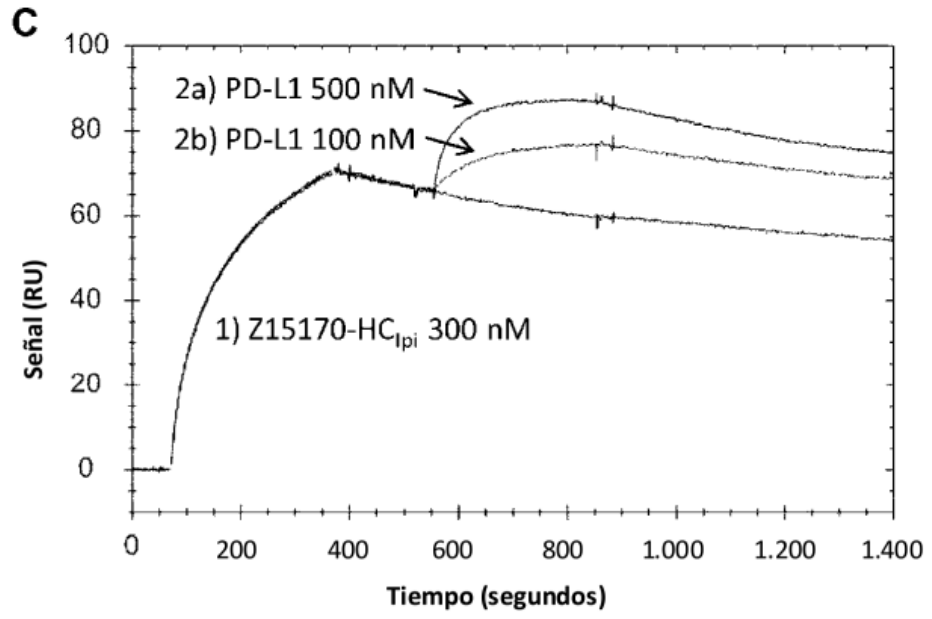


Figura 9A-B

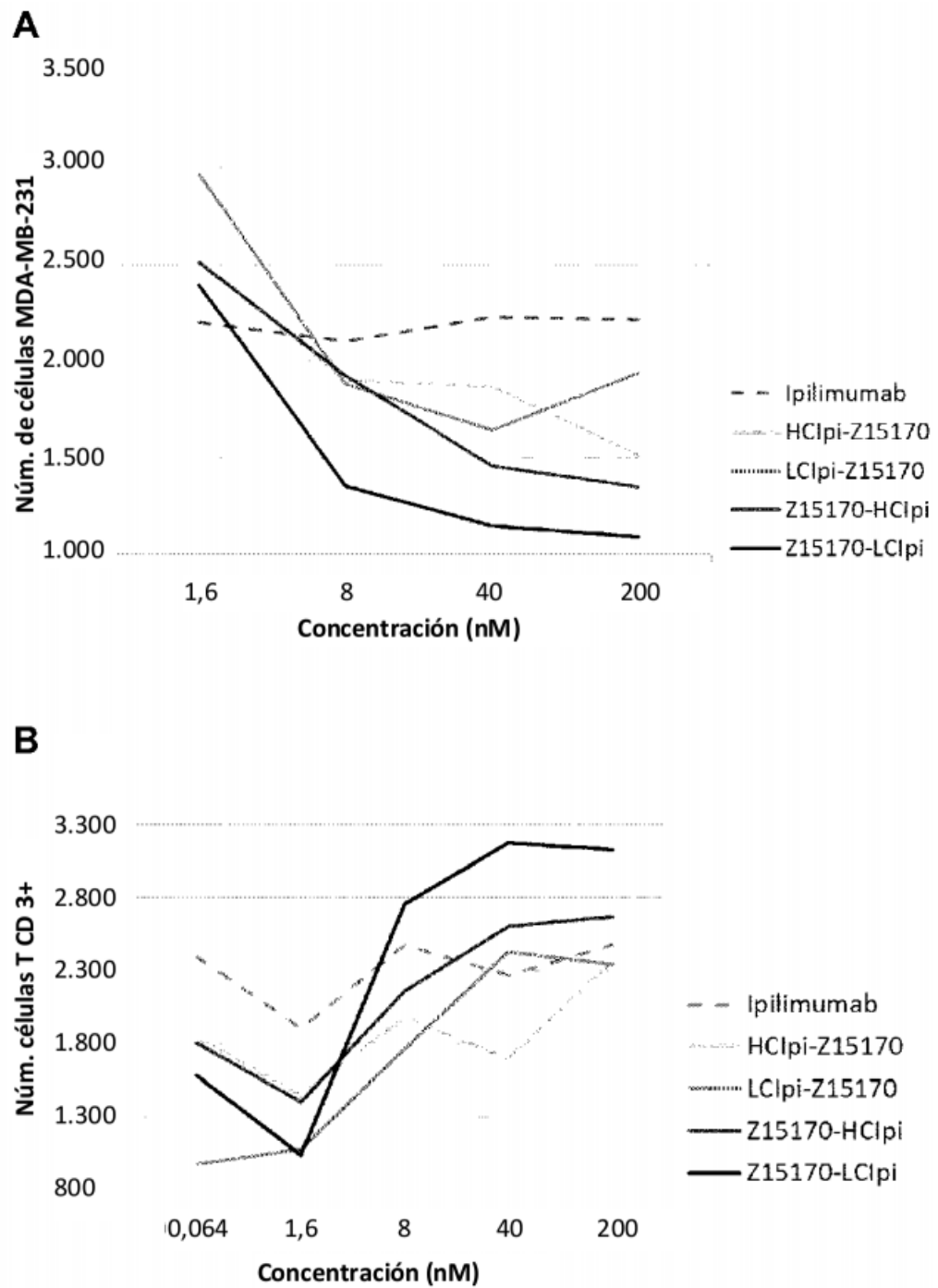


Figura 10A-B

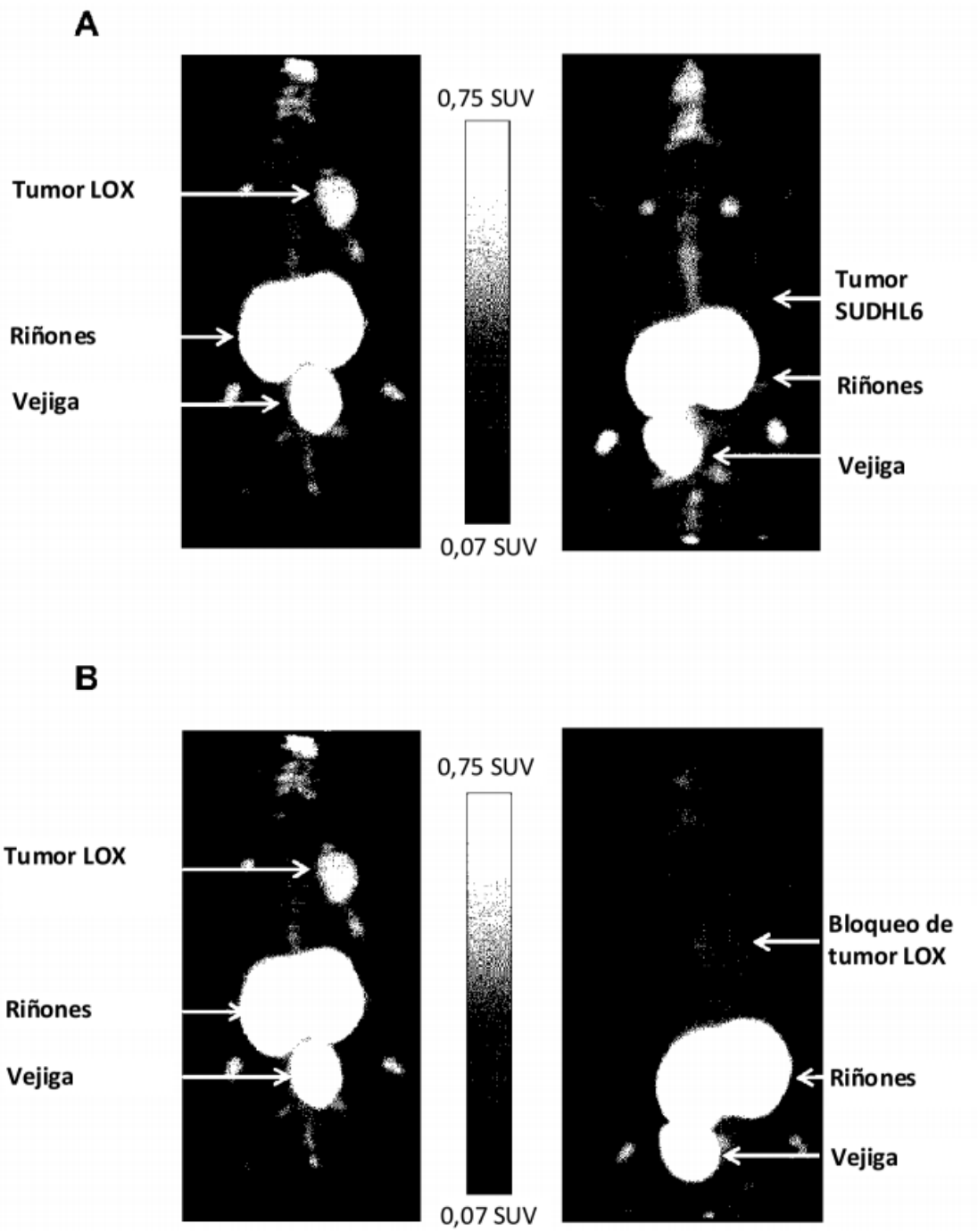


Figura 11A-B

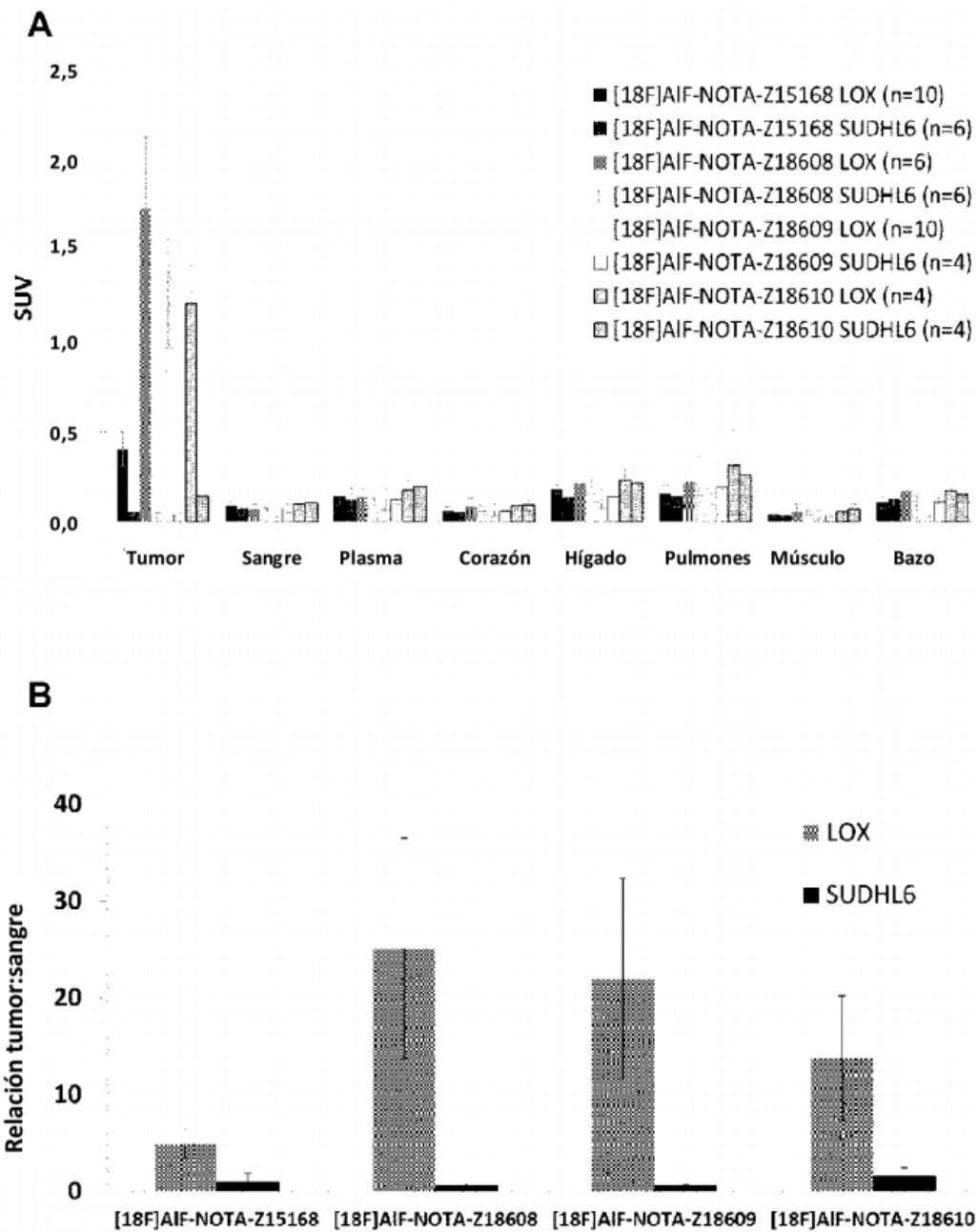


Figura 12A-C

