

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 815 572**

51 Int. Cl.:

C07K 16/00 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2015 PCT/EP2015/060643**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15173325**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2015 E 15722211 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 3143042**

54 Título: **Dominios variables de inmunoglobulina**

30 Prioridad:

16.05.2014 US 201461994552 P

18.06.2014 US 201461014015 P

21.08.2014 US 201462040167 P

08.09.2014 US 201462047560 P

16.03.2015 US 201562133600 P

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

30.03.2021

73 Titular/es:

ABLYNX NV (100.0%)

Technologiepark 21

9052 Ghent-Zwijnaarde, BE

72 Inventor/es:

BUYSE, MARIE-ANGE y

BOUTTON, CARLO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 815 572 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

Dominios variables de inmunoglobulina

La presente invención se refiere a dominios variables individuales de inmunoglobulina de cadena pesada mejorados.

La invención en particular se refiere a dominios variables de inmunoglobulina de cadena pesada mejorados que tienen una región o extremo C terminal expuesto (como se describe adicionalmente en este documento; véase también el documento WO 12/175741) o que se usan en (o están destinados para su uso en) aplicaciones donde tienen una región o extremo C terminal expuesto (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento). En la invención, los primeros son dominios variables individuales de inmunoglobulina (también denominados en este documento "ISV" o "ISVD") tales como Nanobodies (incluyendo VHH, VHH humanizados y VH camelizados tales como VH humanos camelizados), anticuerpos (de un solo dominio) que son dominios VH o derivan de dominios VH, y dAb que son dominios VH o derivan de dominios VH. Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de los últimos son dominios VH que se usan en (o están destinados para su uso en) FV monocatenarios (ScFv) o diacuerpos.

La invención también se refiere a proteínas, polipéptidos y otras construcciones, moléculas o entidades químicas que comprenden o consisten esencialmente en (uno o más de) los dominios variables individuales de inmunoglobulina de cadena pesada mejorados de la invención como se describe en este documento; a métodos para expresar/producir los dominios variables individuales de inmunoglobulina de cadena pesada mejorados de la invención y/o para expresar/producir proteínas, polipéptidos y otras construcciones, moléculas o entidades químicas que comprenden los mismos; a composiciones y productos (tales como composiciones y productos farmacéuticos) que comprenden los dominios variables individuales de inmunoglobulina de cadena pesada mejorados de la invención y/o proteínas, polipéptidos y otras construcciones, moléculas o entidades químicas que comprenden los mismos; a secuencias de nucleótidos y ácidos nucleicos que codifican los dominios variables individuales de inmunoglobulina de cadena pesada mejorados de la invención y/o que codifican proteínas o polipéptidos que comprenden los mismos, y a usos (y en particular usos de diagnóstico) de los dominios variables de inmunoglobulina de cadena pesada mejorados de la invención y de proteínas, polipéptidos y otras construcciones, moléculas o entidades químicas que comprenden los mismos.

Aspectos, realizaciones, ventajas, aplicaciones y usos adicionales de la invención llegarán a estar claros a partir de la descripción adicional de este documento.

En la presente solicitud, los residuos/posiciones aminoacídicas en un dominio variable de la cadena pesada de inmunoglobulina se indicarán con la numeración de acuerdo con Kabat. Por motivos de conveniencia, la figura 1 proporciona una tabla que enumera algunas de las posiciones aminoacídicas que se mencionarán específicamente en este documento y su numeración de acuerdo con algunos sistemas de numeración alternativos (tales como Aho e IMGT. Nota: para la presente descripción y reivindicaciones, la numeración de Kabat es decisiva; otros sistemas de numeración se dan por referencia únicamente).

Además, en la invención, un dominio variable de inmunoglobulina se dice que tiene "un extremo o región C terminal expuesto" cuando no está asociado con o ligado a un dominio constante (tal como un dominio C_H1).

En particular, como se describe en el documento WO 12/175741, la región C terminal (como se usa esta expresión en este documento) es parte de un supuesto epítipo en el ISV que también incluye, entre otros residuos, el residuo aminoacídico en la posición 14 (y los residuos aminoacídicos al lado/cerca del mismo en la misma secuencia de aminoácidos, tales como las posiciones 11, 13 y 15) y también puede comprender el residuo aminoacídico en la posición 83 (y los residuos aminoacídicos al lado/cerca del mismo en la secuencia de aminoácidos, tales como las posiciones 82, 82a, 82b y 84) y/o el residuo aminoacídico en la posición 108 (y los residuos aminoacídicos al lado/cerca del mismo en la secuencia de aminoácidos, tal como la posición 107. Como en el documento WO 12/17574, este supuesto epítipo también se denomina colectivamente en este documento la "región C terminal", entendiéndose que esta región C terminal comprende al menos la secuencia C terminal VTVSS (es decir, cada una de las posiciones 109, 110, 111, 112 y 113) y el residuo aminoacídico en la posición 14, y también puede comprender los residuos aminoacídicos en las posiciones 83 y 108, y posiblemente también los residuos aminoacídicos en las posiciones 13, 15, 82b, 83, 84 y 107.

Como resultado de investigaciones en Fv monocatenarios o "ScFv" (que son construcciones que contienen dominios variables de inmunoglobulina que, similares a los ISVD, no están asociados con dominios constantes), se ha descrito en la técnica que el extremo C de un dominio variable de inmunoglobulina contiene un parche hidrófobo que, en un anticuerpo convencional de tamaño completo, está enterrado en la superficie de contacto entre el dominio variable y el dominio constante, pero que llega estar expuesto al disolvente cuando el dominio variable no está asociado con un dominio constante (véase, por ejemplo, Nieba *et al.*, Protein Engineering, 10, 435-444 (1997) y Harmsen *et al.*, Molecular Immunology (2000), 579-590).

También es bien sabido que los epítopos que habitualmente están enterrados dentro de la estructura de una proteína (también denominados "neoeptopos" o "epítopos crípticos") pueden activar el sistema inmunitario una vez llegan a

estar expuestos al disolvente, por ejemplo, debido a degradación, plegamiento incorrecto o agregación de la proteína implicada. Por ejemplo, en el caso de partes hidrófobas enterradas de biomoléculas (llamadas "hypos"), se ha sugerido que estas forman parte de un patrón molecular general asociado a daños que da lugar a respuestas inmunitarias innatas una vez que las hypos llegan a estar expuestas al disolvente (véase, por ejemplo, Seong y Matzinger, Nature Reviews 2004, 469), y diversos ejemplos de parches hidrófobos previamente enterrados que activan las respuestas inmunitarias se han descrito en la técnica (véase, por ejemplo, David *et al.*, JBC, 2001, 6370-6377; Matsuura *et al.*, International Immunology, 2000, 1183-1192; Rasheed *et al.*, Life Sciences 79 (2000), 2320-2328). Más en general, también se sabe en la técnica que los aminoácidos hidrófobos son propensos a formar parte de epítomos de linfocitos B (véase, por ejemplo, el documento WO 11/07586, página 10; y Kolaskar, FEBS 276, 172-174 (1990)).

Asimismo, se ha descrito que el parche hidrófobo en el extremo C de un dominio variable de la cadena pesada (como se describe por Nieba *et al.* y Harmsen *et al.*, *supra*) puede formar epítomos de linfocitos B que pueden dar lugar a y/o interactuar con anticuerpos antifármaco (emergentes y/o preexistentes) (documento WO 11/07586). Por esta razón, se ha propuesto hacer mutaciones en algunos residuos aminoacídicos que forman parte del extremo C de los dominios variables para reducir la hidrofobia y/o para eliminar epítomos de linfocitos B. Por ejemplo, Nieba *et al.* sugieren mutar las posiciones 11, 14, 41, 84, 87 y/o 89 de una región VH (numeración de acuerdo con Kabat), mientras que en el documento WO 11/07586 se sugiere mutar las posiciones 99, 101 y/o 148 (numeración AHo) de un dominio VL o las posiciones 12, 97, 98, 99, 103 y/o 144 de un dominio VH (de nuevo numeración AHo - estas posiciones corresponden a las posiciones 11, 83, 84, 85, 89 y 103 de acuerdo con Kabat). Asimismo, Harmsen *et al.* sugieren mutar las posiciones 12 y 101 (numeración IMGT; estas son las posiciones 11 y 89 de acuerdo con Kabat) para compensar la ausencia de un dominio C_{H1}; y también identifican una subfamilia específica de VHH (llamados "VHH4") que contienen aminoácidos que son candidatos adecuados para sustituciones en estas posiciones.

También se ha descrito en la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO 12/175741 y las referencias citadas en los siguientes párrafos) que muestras biológicas obtenidas de sujetos humanos pueden contener proteínas o factores (preexistentes) que pueden unirse a la región o extremo C terminal expuesto de un dominio variable de inmunoglobulina (por ejemplo, la región o extremo C terminal de un ISVD o de un dominio VH o VL en un ScFv o diacuerpo).

Por ejemplo, el documento WO 2013/024059 indica que *"en sueros de algunos sujetos humanos sin exposición previa sanos, hay autoanticuerpos anti-VH preexistentes presentes que pueden unirse tanto a anticuerpos de dominio VH como a moléculas VHH, así como autoanticuerpos anti-VL (por ejemplo, V kappa (VK)) que pueden unirse a moléculas VL"*, y que *"los ADA preexistentes que se unen a dAb VH son similares a anticuerpos antibisagra en que se unen a fragmentos de IgG, pero no a esas mismas secuencias encontradas in situ en IgG intactas."*

Holland *et al.*, J. Clin. Immunol. 2013, 33(7):1192-203 describen que la sangre de aproximadamente la mitad de los seres humanos sanos normales contiene niveles variables de una nueva clase de autoanticuerpos anti-IgG que pueden unirse a las secuencias flanqueantes de anticuerpos de dominio V_H completamente humanos (que Holland *et al.* también denominan *"autoanticuerpos HAVH"*). Holland *et al.* mencionan además que estos autoanticuerpos parecen ser predominantemente del isotipo IgG, presentan una afinidad relativamente alta (aproximadamente 10⁻¹⁰ M) por secuencias V_H, y que un extremo C libre parece ser importante para la unión de estos autoanticuerpos HAVH a dominios V_H.

Las cuestiones relativas a anticuerpos reactivos bioterapéuticos preexistentes contra moléculas bioterapéuticas y su impacto normativo también se analizan en líneas generales por Xue *et al.*, AAPS J. 2013; 15(3):852-5.

La técnica anterior mencionada anteriormente también se ha centrado en las maneras en que la secuencia de un dominio variable de inmunoglobulina puede modificarse para evitar o reducir la unión de dichos anticuerpos/ factores preexistentes a los dominios variables. A este respecto, el documento WO 2011/07586 sugiere hacer una o más mutaciones en la secuencia de aminoácidos del dominio variable en algunas posiciones específicas del dominio (que son posiciones expuestas en superficie). El documento WO 12/175741 describe que la unión de dichos anticuerpos/ factores preexistentes puede reducirse añadiendo unos pocos residuos aminoacídicos (y tan poco como un residuo de alanina) al extremo C terminal del dominio VH y/o haciendo una o más sustituciones o eliminaciones específicas dentro de la región C terminal del dominio variable, que se describe en el documento WO 12/175741 comprendiendo al menos la secuencia de aminoácidos C terminal VTVSS y el residuo aminoacídico en la posición 14 (para cuya posición el documento WO 12/175741 muestra que la presencia de un residuo de alanina proporciona unión reducida de anticuerpos preexistentes en comparación con la presencia del residuo aminoacídico "humano" prolina), y posiblemente también los residuos aminoacídicos en las posiciones 108 y 83 y los residuos aminoacídicos cerca de dichas posiciones (el documento WO 2013/024059 proporciona esencialmente el mismo contenido que el documento WO 12/175741).

Por ejemplo, en investigaciones realizadas por el solicitante/cesionario que dan lugar a la presentación del documento WO 12/175741, se ha descubierto que añadir un solo residuo de alanina a la región o extremo C terminal de un dominio VH expuesto habitualmente evitará/eliminará (esencialmente toda) la unión de anticuerpos/ factores preexistentes que están presentes en muestras obtenidas de la mayoría de sujetos humanos (véase, por ejemplo, la página 62, líneas 20-25 y la página 57, línea 30 a la página 58, línea 3 del documento WO 12/175741); y estos hallazgos se han

confirmado por resultados adicionales que se obtuvieron por el solicitante/cesionario después de la presentación del documento WO 12/175741 cuando se aplicó la sustitución de alanina C terminal del documento WO 12/175741 a otros Nanobodies (datos no mostrados).

5 Además, en el documento WO 12/175741, así como en el documento WO 12/175400 del solicitante/cesionario, las prolongaciones C terminales descritas en el documento WO 12/175741 se aplican a determinados Nanobodies de unión a seroalbúmina (véase, por ejemplo, el documento WO 12/175741: SEQ ID NO: 37, 51-53 y 55-64 y las construcciones mostradas en las SEQ ID NO: 41, 43 y 44; y el documento WO 12/175400: SEQ ID NO: 6 a 11).

10 La figura 9 del documento WO 12/175741 también describe dos secuencias de unión a albúmina que se usan como secuencias de referencia en la parte experimental a continuación. Estas son la SEQ ID NO:37 de la figura 9 del documento WO 12/175741 (también denominada en este documento "referencia B"; su secuencia se da en este documento como la SEQ ID NO: 45) y la "SEQ ID NO:37 son los residuos aminoacídicos C terminales añadidos" de la figura 9 del documento WO 12/175741 (también denominada en este documento "referencia A"; su secuencia se da en este documento como la SEQ ID NO:44). La referencia A y la referencia B derivan ambas de la secuencia del Nanobody humanizado antialbúmina "Alb-8" que se da como la SEQ ID NO:62 en el documento WO 06/122787 (y que también se denomina en este documento "Alb-11"); pero, en comparación con la secuencia de Alb-11, la referencia A comprende una marca de His N terminal; y la referencia B comprende una marca de His N terminal y un residuo de alanina C terminal. La referencia A, la referencia B y Alb-8/Alb-11 contienen todos las CDR dadas en las SEQ ID NO: 20 41 a 43, respectivamente.

Otros ejemplos de Nanobodies y otros dominios variables individuales de inmunoglobulina que tienen prolongaciones C terminales y/o mutaciones en la región C terminal pueden encontrarse, por ejemplo, en la siguiente técnica anterior: documento WO 06/129843 (véanse, por ejemplo, las SEQ ID NO: 4, 6, 8 y 10); documento WO 03/035695 (véanse, 25 por ejemplo, algunas de las secuencias enumeradas en las páginas 61-64); Vu *et al.*, Molecular Immunology, 1121-1131, 1997 (véanse, por ejemplo, algunas de las secuencias enumeradas en la figura 2); documento WO 11/003622 (véanse, por ejemplo, las secuencias dadas como las SEQ ID NO: 10 a 27); documento WO 09/058383 (véase, por ejemplo, la secuencia TAR2h-10-27 mencionada en la página 51); documento WO 10/042815 (véanse, por ejemplo, las secuencias de las SEQ ID NO: 15, 17, 27 y 30); y documento WO 04/044204 (véanse, por ejemplo, las secuencias de las SEQ ID NO: 31, 35, 37, 47 y 49).

Algunas de las referencias citadas en este documento también dan ejemplos de secuencias de ISVD en que el último aminoácido C terminal del ISVD es un aminoácido distinto de serina (S), por ejemplo, porque la serina en la posición 113 se ha remplazado por otro aminoácido y/o porque la serina en la posición 113 se ha eliminado y se ha añadido un aminoácido C terminal (en la práctica, el resultado final en términos de la secuencia de aminoácidos C terminal será el mismo).

Algunas de las referencias citadas en este documento también dan ejemplos de Nanobodies y otros dominios variables individuales de inmunoglobulina en que la posición 112 es un aminoácido distinto de serina. Por ejemplo, el documento WO 12/175741 describe Nanobodies en que la posición 112 es glicina (G); Vu *at al.* (*supra*) describen Nanobodies en que la posición 112 es alanina (A) o isoleucina (I); el documento WO 13/024059 ejemplifica una sustitución S112A; y el documento WO 08/020079 citado a continuación ejemplifica una sustitución S112F y también indica, en líneas generales, que los Nanobodies descritos en este documento pueden contener un número limitado de residuos aminoacídicos añadidos en el extremo carboxiterminal de la secuencia de aminoácidos del Nanobody.

En la investigación que da lugar a la presente invención, después de haber establecido que añadir una prolongación C terminal (que puede ser tan simple como un solo residuo de alanina C terminal, véase de nuevo el documento WO 12/175741, ejemplo 3) a la región o extremo C terminal de un Nanobody evita/elimina esencialmente la unión de anticuerpos/factores preexistentes en la mayoría de muestras de sujetos/pacientes humanos, se investigó si las muestras obtenidas de sujetos humanos (voluntarios sanos y/o sujetos que padecen una enfermedad o trastorno) posiblemente contienen (otros) anticuerpos o factores preexistentes que pueden unirse a la región C terminal expuesta de un Nanobody (u otro dominio VH) incluso cuando está presente una prolongación C terminal. Al hacerlo, los autores de la presente invención han descubierto que, aunque esencialmente ninguno de estos anticuerpos preexistentes que se une a un dominio VH prolongado de manera C terminal puede encontrarse en la sangre o suero de voluntarios sanos o en la sangre o suero obtenido de pacientes humanos que padecen una de varias enfermedades diferentes (incluyendo algunas enfermedades inflamatorias o trastornos autoinmunitarios - datos no mostrados), algunas muestras de sangre o suero que se han obtenido de determinados (pero no todos) sujetos humanos que padecen determinados trastornos (auto)inmunitarios graves (tales como lupus eritematoso diseminado; también abreviado en este documento como "SLE") parecen contener algunos anticuerpos/factores preexistentes que pueden unirse a Nanobodies incluso cuando dichos Nanobodies comprenden una prolongación C terminal.

Por tanto, en general, el propósito de la presente invención es proporcionar dominios variables de inmunoglobulina de cadena pesada mejorados (y, en particular, ISVD de cadena pesada mejorados y, más en particular, Nanobodies mejorados) que, cuando tienen una región o extremo C terminal expuesto, son menos propensos a unirse por los

anticuerpos/factores preexistentes, tales como los encontrados en muestras de sangre o suero obtenidas de sujetos humanos.

En particular, el propósito de la presente invención es proporcionar dominios variables de inmunoglobulina de cadena pesada mejorados que, cuando tienen una región o extremo C terminal expuesto, son menos propensos a unirse por los anticuerpos/factores preexistentes (de nuevo, tales como los encontrados en muestras de sangre o suero obtenidas de sujetos humanos) que aún pueden unirse a la región o extremo C terminal expuesto del dominio variable de cadena pesada cuando dicho dominio comprende una prolongación C terminal (por ejemplo, como se describe en los documentos WO 12/175741, WO 13/024059 y la técnica anterior adicional citada en este documento).

Como se menciona en este documento, los autores de la presente invención han descubierto que dichos anticuerpos preexistentes que pueden unirse a un dominio variable de cadena pesada con una prolongación C terminal están presentes en muestras de sangre o suero obtenidas de sujetos humanos que padecen determinadas enfermedades o trastornos (auto)inmunitarios que influyen en/activan de manera importante el sistema inmunitario (tal como SLE).

Por tanto, más en particular, el propósito de la presente invención es proporcionar ISVD de cadena pesada mejorados (y más en particular Nanobodies mejorados) que, cuando tienen una región o extremo C terminal expuesto, son menos propensos a unirse por los anticuerpos/factores preexistentes, tales como los que se encuentran en muestras de sangre o suero obtenidas de sujetos humanos que padecen determinadas enfermedades o trastornos (auto)inmunitarios que influyen en/activan de manera importante el sistema inmunitario (tal como SLE).

Incluso más en particular, el propósito de la presente invención es proporcionar ISVD de cadena pesada mejorados (y más en particular Nanobodies mejorados) que, cuando tienen una región o extremo C terminal expuesto, son menos propensos a unirse por esos anticuerpos/factores preexistentes que se encuentran en muestras de sangre o suero obtenidas de sujetos humanos que padecen determinadas enfermedades o trastornos (auto)inmunitarios y que aún pueden unirse a la región o extremo C terminal expuesto del dominio VH cuando el dominio VH comprende una prolongación C terminal.

Ahora se ha descubierto que la unión de anticuerpos/factores preexistentes a un dominio variable de la cadena pesada con un extremo C terminal expuesto puede reducirse (adicionalmente) por una mutación de la serina en la posición 112 (numeración de Kabat) en lisina (K) o glutamina (Q). En particular, se ha descubierto que dicha mutación S112K o S112Q puede reducir (adicionalmente) o evitar/eliminar esencialmente la unión de anticuerpos/factores preexistentes que pueden unirse a un dominio variable de la cadena pesada que comprende una prolongación C terminal (pero no la mutación S112K o S112Q), tales como esos anticuerpos/factores preexistentes que se encuentran en la sangre o suero de sujetos humanos que padecen trastornos autoinmunitarios graves tales como SLE.

También se ha descubierto que introducir las mutaciones específicas divulgadas en este documento (y, en particular, las siguientes mutaciones L11V en combinación con V89L y, opcionalmente, adicionalmente en combinación con T110K) puede mejorar, o contribuir a una mejora (adicional) de, la solubilidad de dominios variables individuales de inmunoglobulina, tales como los ISVD divulgados en general y específicamente en este documento (datos no mostrados).

Por tanto, en un primer aspecto, la divulgación se refiere a un dominio variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (dominio VH) en que el residuo aminoacídico en la posición 112 (numeración de Kabat) es un residuo de lisina (K) o un residuo de glutamina (Q). Un dominio variable de la cadena pesada de inmunoglobulina como se define por las reivindicaciones también se denomina en este documento "*dominio VH de la invención*". El dominio VH de la invención es un dominio variable individual de inmunoglobulina y también se denominará en este documento "*ISVD de la invención*". Asimismo, cuando el dominio VH de la invención es un Nanobody (que es incluso más preferido), también se denominará en este documento "*Nanobody de la invención*".

En general, los dominios VH de la invención tienen un extremo o región C terminal expuesta, y/o están presentes en una proteína, polipéptido, compuesto, entidad o construcción en que tienen un extremo o región C terminal expuesta, y/o están destinados para un uso en que tienen una región C terminal expuesta (por ejemplo, para su uso en una proteína, polipéptido, compuesto, entidad o construcción en que están destinados a formar el extremo o región C terminal).

En la invención, el dominio VH de la invención es un dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada, que significa un dominio variable de la cadena pesada que puede formar un sitio de unión a antígeno funcional sin interacción con un dominio VL. Por ejemplo, el dominio VH de la invención puede ser un Nanobody (incluyendo un VHH, un VHH humanizado y/o un VH camelizado tal como VH humanos camelizados), un anticuerpo de un (solo) dominio que es un dominio VH o que deriva de un dominio VH, o un dAb que es un dominio VH o que deriva de un dominio VH. El dominio VH de la invención es preferiblemente un Nanobody (por ejemplo, un dominio VHH, un dominio VHH humanizado o un dominio VH camelizado tal como un dominio VH humano camelizado).

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, el dominio VH de la divulgación puede ser un dominio variable de la cadena pesada que, en la proteína, polipéptido, proteína o construcción en que está presente, requiere una interacción con un dominio VL para formar un sitio de unión a antígeno y que tiene o forma un extremo o región C terminal expuesta. Por ejemplo, un dominio VH de acuerdo con este aspecto de la divulgación puede ser un dominio VH que está presente y/o se usa en un ScFv y/o un diacuerpo.

De acuerdo con un aspecto más específico de la invención, el dominio VH de la invención tiene una secuencia C terminal (posiciones 109 a 113 de acuerdo con Kabat) que es VTVKS (SEQ ID NO:1) o VTVQS (SEQ ID NO:2), o una secuencia que tiene una diferencia de aminoácido (es decir, en una de las posiciones 109, 110, 111 o 113) con la secuencia VTVKS y/o VTVQS y que aún tiene una lisina (K) o glutamina (Q) en la posición 112.

Además, como se describe adicionalmente en este documento, en un aspecto particularmente preferido de la invención, el dominio VH de la invención también contiene una prolongación C terminal (por ejemplo, como se describe en el documento WO 12/175741 y/o en el documento WO 13/024059) a su extremo C terminal (es decir, ligada al residuo de serina en el extremo del motivo VTVKS, VTVQS o similar), en particular una prolongación C terminal que es como se define adicionalmente en este documento. Sin embargo, como también se describe adicionalmente en este documento, también es posible que el motivo VTVKS, VTVQS o similar forme el extremo C terminal del dominio VH (aunque esto habitualmente será menos preferido) o que el dominio VH de la invención esté ligado en su extremo C terminal (opcionalmente mediante un conector adecuado) a otra secuencia de aminoácidos, resto, dominio o unidad de unión. Por ejemplo, el dominio VH puede ligarse en su extremo C terminal a otro ISVD, opcionalmente mediante un conector (y dicho otro ISVD entonces también puede ser un dominio VH de la invención).

Globalmente, como es bien sabido para los dominios variables de inmunoglobulina en general, los dominios VH de la invención comprenderán 4 regiones flanqueantes (FW1, FW2, FW3 y FW4) y 3 CDR (CDR1, CDR2 y CDR3). Como con los dominios variables de inmunoglobulina en general, la secuencia de las CDR dependerá del(de los) antígeno(s)/diana(s) contra los que los dominios VH de la invención se han generado y/o están destinados a unirse. Las regiones flanqueantes en general pueden ser cualquier región flanqueante adecuada para los dominios VH (aunque esa posición 112 y/o posición 89 será como se describe adicionalmente en este documento). Como el dominio VH de la invención es un ISVD, el dominio VH tendrá secuencias flanqueantes que son adecuadas para un ISVD (opcionalmente en asociación con una o más de las CDR). Por ejemplo, si el dominio VH de la invención es un Nanobody, las regiones flanqueantes en general contendrán un número adecuado de residuos distintivos de VHH (para lo que se hace referencia, por ejemplo, al documento WO 08/020079 y a algunas otras solicitudes de patente del solicitante/cesionario citado en este documento).

Por tanto, por ejemplo, cuando los dominios VH de la invención son Nanobodies, dichos Nanobodies de la invención pueden contener uno o más de los "residuos distintivos" que son característicos de VHH/Nanobodies (por ejemplo, en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y/o 108; véanse, por ejemplo, las tablas A-3 y A-5 a A-8 del documento WO 08/020079); uno o más residuos aminoacídicos diferentes que pueden estar presentes VHH/Nanobodies (tal como una o más sustituciones humanizantes que son conocidas *per se* para VHH y Nanobodies; se hace referencia, por ejemplo, al contenido del documento WO 08/020079; véase de nuevo las tablas A-3 y A-5 a A-8 mencionadas previamente) y/o uno o más residuos aminoacídicos adecuados diferentes o sustituciones para VHH/Nanobodies; o cualquier combinación adecuada de dichos residuos aminoacídicos/sustituciones.

Los Nanobodies de la divulgación en que la posición 112 es K o Q (es decir, con o sin una prolongación C terminal) preferiblemente contienen un aminoácido en la posición 11 que se elige de L (el residuo aminoacídico que aparece más a menudo en VHH), E, K, M, S, V, W o Y; más preferiblemente de L, E, K, V o Y, e incluso más preferiblemente de L, K o V (siendo V mucho más preferido). Por ejemplo y sin limitación, en comparación con el residuo de leucina que aparece más a menudo en VHH, pueden contener una mutación L11K o L11V. También pueden contener, pero sin limitación, por ejemplo, una mutación Q108L (una sustitución humanizante bien conocida para VHH/Nanobodies). Otros residuos aminoacídicos que pueden estar presentes (de nuevo, sin limitación y, por ejemplo, otros residuos aminoacídicos que aparecen de forma natural en esta posición en VH o VHH humanos también pueden estar presentes en estas posiciones) son, por ejemplo, uno o más de una alanina (A) en la posición 14 (que es un residuo aminoacídico que aparece muy frecuentemente en esta posición en VHH de origen natural), una prolina en la posición 14 (que es el aminoácido más común en esta posición en dominios VH humanos), así como las mutaciones sugeridas por Harmsen *et al.* (en particular, las que Harmsen *et al.* sugieren basándose en la secuencia de la clase VHH4 de VHH, tales como V89M o V89T) y/u (otras) mutaciones en las posiciones sugeridas por Nieba (por ejemplo, en una o más de las posiciones 11, 87 y/o 89, véase Nieba, página 437, columna de la derecha). Otra mutación adecuada es, por ejemplo, T110K o T110Q. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) además, la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos

aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A)

5 De acuerdo con un aspecto más específico de la invención, un dominio VH de la invención (que es como se describe adicionalmente en este documento) tiene una secuencia flanqueante 4 (secuencia FW4) que es:

a) es una de las secuencias FW4 de las SEQ ID NO: 3 a 20 mencionadas en la tabla 1 a continuación

Tabla 1: secuencias FW4

WGQGTQVTVKS (SEQ ID NO:3)
WGKGLTVTVKS (SEQ ID NO:4)
RGQGTRVTVKS (SEQ ID NO:5)
WGLGTQVTISS (SEQ ID NO:6)
GSQGTQVTVKS (SEQ ID NO:7)
LRGGTQVTVKS (SEQ ID NO:8)
RGQGLTVTVKS (SEQ ID NO:9)
RSRGIQVTVKS (SEQ ID NO:10)
WGKGTQVTVKS (SEQ ID NO:11)
WGQGTQVTVQS (SEQ ID NO:12)
WGKGLTVTVQS (SEQ ID NO:13)
RGQGTRVTVQS (SEQ ID NO:14)
WGLGTQVTISS (SEQ ID NO:15)
GSQGTQVTVQS (SEQ ID NO:16)
LRGGTQVTVQS (SEQ ID NO:17)
RGQGLTVTVQS (SEQ ID NO:18)
RSRGIQVTVQS (SEQ ID NO:19)
WGKGTQVTVQS (SEQ ID NO:20)

o:

10 b) es una secuencia que tiene no más de tres, preferiblemente no más de dos diferencias de aminoácido con al menos una de las secuencias FW4 de las SEQ ID NO 3 a 20, en que (i) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 112 de la numeración de Kabat es K o Q; y en que (ii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 103 de la numeración de Kabat es preferiblemente W o R; (iii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 104 de la numeración de Kabat es preferiblemente G; (iv) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 106 de la numeración de Kabat es preferiblemente G; (v) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 107 de la numeración de Kabat es preferiblemente T; (vi) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 108 de la numeración de Kabat es preferiblemente Q o L (y en Nanobodies humanizados preferiblemente L); (vii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 109 de la numeración de Kabat es preferiblemente V; (viii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 110 de la numeración de Kabat es preferiblemente T (o, como alternativa, puede ser K o Q); (ix) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 111 de la numeración de Kabat es preferiblemente V. La tabla 2 a continuación da algunos ejemplos no limitantes de residuos aminoacídicos que pueden estar presentes en las diferentes posiciones (numeradas de acuerdo con Kabat) de dichas secuencias FW4.

25 **Tabla 2: Ejemplos de residuos aminoacídicos que pueden estar presentes en las secuencias FW4 de los dominios VH de la invención.**

Pos.	Residuo(s) aminoacídico(s):
103	W, R, G, S, K, A, M, Y, L, F, T, N, V, C, P, E, C; preferiblemente W
104	G, A, S, T, D, P, N, E, C, L; preferiblemente G
105	C, K, H, R, P, E, L, T, N, S, V, A, M, G
106	G, R, E
107	T, C, I, A, S, N, R, V, D

Pos.	Residuo(s) aminoácido(s):
108	C, L, R, P, E, K, S, T, M, A, H; preferiblemente Q o L
109	V, I, L
110	T, S, N, A, I, F, K, C
111	V, I, A
112	<u>K o Q (invención)</u>
113	S, T, A, L, P, F, E, V

Preferiblemente, el dominio VH de la invención tiene una secuencia flanqueante 4 (secuencia FW4) que es:

a) WGQGTQVTVKS (SEQ ID NO:3) o WGQGTQVTVQS (SEQ ID NO:12); o

5 b) una secuencia que tiene no más de tres, preferiblemente no más de dos diferencias de aminoácido (tal como solamente una diferencia de aminoácido) con la SEQ ID NO:3 y/o SEQ ID NO: 12, en que (i) el residuo aminoácido en la posición correspondiente a la posición 112 de la numeración de Kabat es K o Q; y en que (ii) el residuo aminoácido en la posición correspondiente a la posición 103 de la numeración de Kabat es preferiblemente W o R; (iii) el residuo aminoácido en la posición correspondiente a la posición 104 de la numeración de Kabat es preferiblemente G; (iv) el residuo aminoácido en la posición correspondiente a la posición 106 de la numeración de Kabat es preferiblemente G; (v) el residuo aminoácido en la posición correspondiente a la posición 107 de la numeración de Kabat es preferiblemente T; (vi) el residuo aminoácido en la posición correspondiente a la posición 108 de la numeración de Kabat es preferiblemente Q o L (y en Nanobodies humanizados preferiblemente L); (vii) el residuo aminoácido en la posición correspondiente a la posición 109 de la numeración de Kabat es preferiblemente V; (viii) el residuo aminoácido en la posición correspondiente a la posición 110 de la numeración de Kabat es preferiblemente T (o, como alternativa, puede ser K o Q); (ix) el residuo aminoácido en la posición correspondiente a la posición 111 de la numeración de Kabat es preferiblemente V. De nuevo, la tabla 2 da algunos ejemplos no limitantes de residuos aminoácidos que pueden estar presentes en las diferentes posiciones (numeradas de acuerdo con Kabat) de dichas secuencias FW4.

20 Como se describe adicionalmente en este documento, de acuerdo con un aspecto preferido de la invención, los dominios VH de la invención que comprenden una secuencia FW4 como se describe anteriormente preferiblemente también contienen una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento). Sin embargo, como también se describe adicionalmente en este documento, también es posible que la secuencia FW4 forme el extremo C terminal del dominio VH (aunque esto habitualmente será menos preferido) o que el dominio VH de la invención esté ligado en su extremo C terminal (opcionalmente mediante un conector adecuado) a otra secuencia de aminoácidos, resto, dominio o unidad de unión. Por ejemplo, el dominio VH puede ligarse en su extremo C terminal a otro ISVD, opcionalmente mediante un conector (y dicho otro ISVD entonces también puede ser un dominio VH de la invención).

30 Como se indica en este documento, de acuerdo con un aspecto preferido, pero no limitante, de la invención, los dominios VH de la invención contienen una prolongación C terminal, tal como una prolongación C terminal que es como se describe en el documento WO 12/175741 y/o en el documento WO 13/024059, y en particular como se describe en el documento WO 12/175741.

35 Por tanto, de acuerdo con este aspecto, el dominio VH de la divulgación es un dominio variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (dominio VH) en que: (i) el residuo aminoácido en la posición 112 (numeración de Kabat) no es un residuo de serina, y es preferiblemente un residuo de lisina (K) o un residuo de glutamina (Q); y en que (ii) en su extremo C terminal (es decir, ligado al residuo aminoácido en la posición que es o corresponde a la posición 113 de acuerdo con la numeración de Kabat) está ligado a una secuencia de aminoácidos adicional (es decir, la "prolongación C terminal") que comprende entre 1 y 5 (tal como 1, 2, 3, 4 o 5, y preferiblemente 1, 2 o 3, y mucho más preferiblemente solamente 1 o 2, tal como solamente 1) residuos aminoácidos que se eligen cada uno independientemente de residuos aminoácidos adecuados, y preferiblemente se elige cada uno independientemente de aminoácidos de origen natural, y más preferiblemente se elige cada uno independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (sin embargo, como puede observarse de los datos presentados en el documento WO 12/17574, otros residuos aminoácidos tales como serina, prolina, treonina y/o lisina también pueden usarse como parte de la prolongación C terminal).

50 De acuerdo con un aspecto de la invención, el dominio VH de la invención preferiblemente tiene una secuencia C terminal que es VTVKS(X)_n (SEQ ID NO:21) o VTVQS(X)_n (SEQ ID NO:22) (o que es una secuencia de aminoácidos que, en las posiciones del motivo VTVKS o el motivo VTVQS, tiene una diferencia de aminoácido con la secuencia VTVKS y/o VTVQS y que aún tiene una lisina (K) o glutamina (Q) en la posición 112), en que (i) los residuos aminoácidos del motivo VTVKS o VTVQS (o motivo similar a VTVKS o VTVQS) corresponden a las posiciones 109 a 113 del dominio VH de acuerdo con la numeración de Kabat; (ii) n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y (iii) cada X es un residuo aminoácido (preferiblemente de origen

natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I).

5 Más en particular, de acuerdo con este aspecto de la invención, el dominio VH de la invención puede tener, como su secuencia FW4, una de las secuencias FW4 de las SEQ ID NO 3 a 20 (o una secuencia de aminoácidos que tiene no más de tres, preferiblemente no más de dos diferencias de aminoácido con al menos una de las secuencias FW4 de las SEQ ID NO 3 a 20, en que el residuo aminoácido en la posición correspondiente a la posición 112 de la numeración de Kabat es K o Q), en que dicha secuencia FW4 está ligada, en su extremo C terminal, a una prolongación C terminal (X)_n, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoácido (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I).

15 Por consiguiente, en este aspecto de la invención, un dominio VH de la invención puede tener, en su extremo C terminal:

a) una de las secuencias de aminoácidos dadas como las SEQ ID NO: 23 a 40 en la tabla 3;

Tabla 3: secuencias FW4 con prolongación C terminal

WGQGTQVTVKS(X) _n (SEQ ID NO:23)
WGKGTLVTVKS(X) _n (SEQ ID NO:24)
RGQGTRVTVKS(X) _n (SEQ ID NO:25)
WGLGTQVTISS(X) _n (SEQ ID NO:26)
GSQGTQVTVKS(X) _n (SEQ ID NO:27)
LRGGTQVTVKS(X) _n (SEQ ID NO:28)
RGQGTLVTVKS(X) _n (SEQ ID NO:29)
RSRGIQVTVKS(X) _n (SEQ ID NO:30)
WGKGTQVTVKS(X) _n (SEQ ID NO:31)
WGQGTQVTVQS(X) _n (SEQ ID NO:32)
WGKGTLVTVQS(X) _n (SEQ ID NO:33)
RGQGTRVTVQS(X) _n (SEQ ID NO:34)
WGLGTQVTISS(X) _n (SEQ ID NO:35)
GSQGTQVTVQS(X) _n (SEQ ID NO:36)
LRGGTQVTVQS(X) _n (SEQ ID NO:37)
RGQGTLVTVQS(X) _n (SEQ ID NO:38)
RSRGIQVTVQS(X) _n (SEQ ID NO:39)
WGKGTQVTVQS(X) _n (SEQ ID NO:40)

20 en que (i) los residuos aminoácidos de las secuencias FW4 que preceden la prolongación C terminal (X)_n en las SEQ ID NO: 23 a 40 corresponden a las posiciones de aminoácido de FW4 de un dominio VH (es decir, las posiciones 103 a 113 de acuerdo con la numeración de Kabat); (ii) n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y (iii) cada X es un residuo aminoácido (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I); o

25 b) una secuencia de aminoácidos que tiene no más de tres, preferiblemente no más de dos, diferencias de aminoácido con al menos uno de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 23 a 40 (en que dichas diferencias de aminoácido están en las posiciones que corresponden a las posiciones de aminoácido de FW4 de un dominio VH, es decir, en las posiciones 103 a 113 de acuerdo con la numeración de Kabat, excluyendo cualquier diferencia de aminoácido dentro de la prolongación C terminal (X)_n, en que: (i) el residuo aminoácido en la posición correspondiente a la posición 112 de la numeración de Kabat es K o Q; (ii) n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y (iii) cada X es un residuo aminoácido (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I). De nuevo, además de las características (i) a (iii) mencionadas en el enunciado previo, en dicha secuencia de aminoácidos: (iv) el residuo aminoácido en la

posición correspondiente a la posición 103 de la numeración de Kabat es preferiblemente W o R; (v) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 104 de la numeración de Kabat es preferiblemente G; (vi) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 106 de la numeración de Kabat es preferiblemente G; (vii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 107 de la numeración de Kabat es preferiblemente T; (viii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 108 de la numeración de Kabat es preferiblemente Q o L (y en Nanobodies humanizados preferiblemente L); (ix) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 109 de la numeración de Kabat es preferiblemente V; (x) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 110 de la numeración de Kabat es preferiblemente T (o, como alternativa, puede ser K o Q); (xi) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 111 de la numeración de Kabat es preferiblemente V; y se hace referencia de nuevo a la tabla 2 para posibles residuos aminoacídicos que pueden estar presentes en cada posición.

Preferiblemente, de acuerdo con este aspecto de la invención, un dominio VH de la invención tiene, en su extremo C terminal:

- 15 a) una secuencia de aminoácidos que es WGQGTQVTVKS(X)_n (SEQ ID NO:23) o WGQGTQVTVQS(X)_n (SEQ ID NO:32), en que (ii) n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y (iii) cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I); o
- 20 b) una secuencia de aminoácidos que tiene no más de tres, preferiblemente no más de dos, diferencias de aminoácido con al menos una de las secuencias de aminoácidos WGQGTQVTVKS(X)_n (SEQ ID NO:23) o WGQGTQVTVQS(X)_n (SEQ ID NO:32) (en que dichas diferencias de aminoácido están en las posiciones que corresponden a las posiciones de aminoácido de FW4 de un dominio VH, es decir, en las posiciones 103 a 113 de acuerdo con la numeración de Kabat, excluyendo cualquier diferencia de aminoácido dentro de la prolongación C terminal (X)_n), en que: (i) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 112 de la numeración de Kabat es K o Q; (ii) n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y (iii) cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I). De nuevo, para dichas secuencias de aminoácidos, las características (vi) a (xi) que se describen en los párrafos precedentes también se aplican preferiblemente.

Además, como se menciona en este documento, los dominios VH de la invención como se define mediante las reivindicaciones, también pueden contener otros residuos aminoacídicos o sustituciones que son conocidos *per se* en la técnica para dominios VH y, en particular, para ISVD (y más en particular para Nanobodies) en las posiciones pertinentes. Algunos ejemplos no limitantes pueden ser como se mencionan en este documento y, por ejemplo, incluyen uno o más de los "residuos distintivos" que son característicos de VHH/Nanobodies (incluyendo, por ejemplo, una leucina (L) en la posición 11), otros residuos aminoacídicos que aparecen de forma natural en VHH (tal como una alanina (A) en la posición 14), sustituciones humanizantes conocidas *per se* para VHH/Nanobodies (tales como Q108L y A14P), una o más de las mutaciones sugeridas por Harmsen (tales como V89M o V89T) y/o en las posiciones sugeridas por Nieba (por ejemplo, 11, 87 o 89); o cualquier combinación de las mismas; y/o, por ejemplo, una mutación T110K, T110Q o V89L.

Cuando un dominio VH de la invención contiene una prolongación C terminal (X)_n, de acuerdo con algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes de dichas prolongaciones, X y n pueden ser de la siguiente manera:

- 45 (a) n = 1 y X = Ala;
 (b) n = 2 y cada X = Ala;
 (c) n = 3 y cada X = Ala;
 (d) n = 2 y al menos un X = Ala (eligiéndose el o los restantes residuos aminoacídicos X independientemente de cualquier aminoácido de origen natural, pero preferiblemente eligiéndose independientemente de Val, Leu y/o Ile);
- 50 (e) n = 3 y al menos un X = Ala (eligiéndose el o los restantes residuos aminoacídicos X independientemente de cualquier aminoácido de origen natural, pero preferiblemente eligiéndose independientemente de Val, Leu y/o Ile);
 (f) n = 3 y al menos dos X = Ala (eligiéndose el o los restantes residuos aminoacídicos X independientemente de cualquier aminoácido de origen natural, pero preferiblemente eligiéndose independientemente de Val, Leu y/o Ile);
 (g) n = 1 y X = Gly;
- 55 (h) n = 2 y cada X = Gly;
 (i) n = 3 y cada X = Gly;
 (j) n = 2 y al menos un X = Gly (eligiéndose el o los restantes residuos aminoacídicos X independientemente de cualquier aminoácido de origen natural, pero preferiblemente eligiéndose independientemente de Val, Leu y/o Ile);
 (k) n = 3 y al menos un X = Gly (eligiéndose el o los restantes residuos aminoacídicos X independientemente de cualquier aminoácido de origen natural, pero preferiblemente eligiéndose independientemente de Val, Leu y/o Ile);
- 60 (l) n = 3 y al menos dos X = Gly (eligiéndose el o los restantes residuos aminoacídicos X independientemente de cualquier aminoácido de origen natural, pero preferiblemente eligiéndose independientemente de Val, Leu y/o Ile);
 (m) n = 2 y cada X = Ala o Gly;
 (n) n = 3 y cada X = Ala o Gly;

(o) $n = 3$ y al menos un $X = \text{Ala}$ o Gly (eligiéndose el o los restantes residuos aminoacídicos X independientemente de cualquier aminoácido de origen natural, pero preferiblemente eligiéndose independientemente de Val , Leu y/o Ile); o
 (p) $n = 3$ y al menos dos $X = \text{Ala}$ o Gly (eligiéndose el o los restantes residuos aminoacídicos X independientemente de cualquier aminoácido de origen natural, pero preferiblemente eligiéndose independientemente de Val , Leu y/o Ile);
 5 siendo los aspectos (a), (b), (c), (g), (h), (i), (m) y (n) particularmente preferidos, siendo los aspectos en que $n = 1$ o 2 preferidos y siendo los aspectos en que $n = 1$ particularmente preferidos.

También debe apreciarse que, preferiblemente, cualquier prolongación C terminal presente en un dominio VH de la invención no contiene un residuo de cisteína (libre) (salvo que dicho residuo de cisteína se use o esté destinado para
 10 funcionalización adicional, por ejemplo, para pegilación).

Además, las preferencias que se indican en las páginas 35 a 41 del documento WO 12/175741 para las prolongaciones C terminales usadas de acuerdo con el documento WO 12/175741 (que también son las prolongaciones C terminales preferidas usadas en los dominios VH de acuerdo con la presente invención) también se aplica a las prolongaciones C terminales usadas en los dominios VH de la invención, y estas preferencias de acuerdo con el documento WO
 15 12/175741.

Preferiblemente, cuando un dominio VH de la invención contiene una prolongación C terminal $(X)_n$, $n = 1, 2$ o 3, y cada X es Ala o Gly . Más preferiblemente, cada X es Ala , y $n = 1$ o 2, y preferiblemente 1.
 20

Quando los dominios VH de la invención contienen una prolongación C terminal, habitualmente estará presente en (y a menudo formará) el extremo C terminal de la proteína, polipéptido, compuesto, construcción u otra entidad química en que esté presente. De nuevo, dicha proteína, polipéptido, compuesto, construcción u otra entidad química puede contener uno o más dominios VH diferentes de la divulgación (es decir, no en el extremo C terminal); en dicho caso,
 25 dichos otros dominios VH de la divulgación pueden contener una lisina (K) o glutamina (Q) en la posición 112 (y ser como se describe adicionalmente en este documento), pero no contendrán una prolongación C terminal (en su lugar, pueden estar ligados (opcionalmente mediante uno o más conectores adecuados) en su extremo C a una o más secuencias de aminoácidos diferentes, restos, dominios de unión o unidades de unión presentes en la proteína, polipéptido, compuesto, construcción u otra entidad química, tal como el dominio VH de la invención con la prolongación C terminal que está presente en el extremo C terminal).
 30

Como los dominios VH de la invención (y las proteínas, polipéptidos, compuestos, construcciones y otras entidades químicas que comprenden los mismos como se describe adicionalmente en este documento) son particularmente útiles en (y están destinados para) su uso en usos farmacéuticos (tal como la prevención, tratamiento y/o diagnóstico de enfermedades y trastornos en sujetos humanos que necesitan los mismos), preferiblemente tienen un alto grado de homología de secuencia en sus regiones flanqueantes con las secuencias flanqueantes de dominios VH humanos. En particular, los dominios VH de la invención preferiblemente tienen un grado global de identidad de secuencia (determinado como se describe adicionalmente en este documento, y teniendo en cuenta solamente las regiones flanqueantes y no las CDR, y también teniendo en cuenta la sustitución en la posición 112 y cualquier prolongación C terminal si estuviera presente) con al menos una secuencia de la línea germinal humana (tal como DP-47, DP-51 o DP-29) de al menos un 80 %, preferiblemente al menos un 85 %, tal como un 90 % o más. Más en particular, los dominios VH de la invención preferiblemente tienen un grado global de identidad de secuencia (determinado como se describe adicionalmente en este documento, y teniendo en cuenta solamente las regiones flanqueantes y no las CDR, y también teniendo en cuenta la sustitución en la posición 112 y cualquier prolongación C terminal si estuviera presente) de al menos un 80 %, preferiblemente al menos un 85 %, tal como un 90 % o más con al menos una de las siguientes secuencias de la línea germinal humana: DP-47, DP-51 y/o DP-29.
 35
 40
 45

Como se describe adicionalmente en este documento, de acuerdo con un aspecto de la divulgación, el dominio VH de la divulgación puede ser un dominio variable de la cadena pesada que, en la proteína, polipéptido, proteína o construcción en que está presente, interactúa/se asocia (o está destinado a interactuar/asociarse) con un dominio VL para formar un sitio de unión a antígeno, en que al menos el dominio VH tiene un extremo o región C terminal expuesta. Por ejemplo, un dominio VH de acuerdo con este aspecto de la divulgación puede ser un dominio VH que está presente y/o se usa en un ScFv y/o un diacuerpo, donde se asociará con un dominio VL para formar un sitio de unión a antígeno.
 50

Sin embargo, el dominio VH de la invención es un dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada o "ISVD", que significa un dominio variable de la cadena pesada que puede formar un sitio de unión a antígeno funcional sin interacción con un dominio VL. Por ejemplo, el dominio VH de la invención puede ser un Nanobody (incluyendo un VHH, un VHH humanizado y/o un VH camelizado tal como VH humanos camelizados), un anticuerpo (de un solo dominio) que es un dominio VH o que deriva de un dominio VH, o un dAb que es un dominio VH o que deriva de un dominio VH. El dominio VH de la invención es preferiblemente un Nanobody (y más preferiblemente un dominio VHH, un dominio VHH humanizado o un dominio VH camelizado tal como un dominio VH humano camelizado).
 55
 60

En la presente memoria descriptiva:

el término "Nanobody" es en general como se define en el documento WO 08/020079 o WO 09/138519 y, por tanto, en un aspecto específico en general se refiere a un VHH, un VHH humanizado o un VH camelizado (tal como un VH
 65

humano camelizado) o en general un VHH de secuencia optimizada (tal como, por ejemplo, optimizada para la estabilidad química y/o solubilidad, superposición máxima con regiones flanqueantes humanas conocidas y expresión máxima). Se aprecia que los términos Nanobody o Nanobodies son marcas registradas de Ablynx N.V. y, por tanto, también pueden denominarse Nanobody® y/o Nanobodies®);

5 el término "ISVD" (o "ISV"), como se usa en este documento en su sentido más amplio, también incluye "productos biológicos basados en ISVD" y, cuando el ISVD es un Nanobody, "productos biológicos basados en Nanobody". Una "producto biológico basado en ISVD" es define en este documento como una proteína, polipéptido u otro fármaco biológico que comprende o consiste esencialmente en al menos uno (tal como uno, dos o tres) ISVD. Asimismo, un "producto biológico basado en Nanobody" se define como una proteína, polipéptido u otro fármaco biológico que
10 comprende o consiste esencialmente en al menos uno (tal como uno, dos o tres) Nanobodies. Como con el término "ISVD", siempre que se use la expresión "producto biológico basado en ISVD", debe entenderse que dicho producto biológico basado en ISVD es preferiblemente un producto biológico basado en Nanobody. Dentro del contexto de la presente invención, tanto un "producto biológico basado en ISVD" como un "producto biológico basado en Nanobody" pueden ser, por ejemplo, una construcción de ISVD o construcción de Nanobody monovalente, bivalente (o multivalente), biespecífica (o multiespecífica), y biparatópica (o "multiparatópica"), respectivamente. Además, cualquier producto biológico basado en ISVD o basado en Nanobody puede comprender además, por ejemplo, además del uno o más (tal como uno, dos o tres) ISVD o Nanobodies, opcionalmente uno o más (tal como uno o dos) restos terapéuticos adicionales diferentes y/o uno o más (tal como uno o dos) restos diferentes que influyen en las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas del producto biológico basado en ISVD o basado en Nanobody (tal como su semivida). Ejemplos adecuados de dichos restos terapéuticos u otros adicionales estarán claros para los expertos en la materia y, por ejemplo, en general pueden incluir cualquier proteína terapéuticamente activa, polipéptido u otro dominio de unión o unidad de unión, así como, por ejemplo, modificaciones tales como las descritas en las páginas 149 a 152 del documento WO 09/138159. Un producto biológico basado en ISVD o producto biológico basado en Nanobody es preferiblemente un producto terapéutico o está destinado para su uso como producto terapéutico (que incluye profilaxis y diagnóstico) y para este propósito preferiblemente contiene al menos un ISVD contra una diana terapéuticamente relevante (tal como, por ejemplo, RANK-L, vWF, IgE, RSV, CXCR4, IL-23 u otras interleucinas, etc.). Para algunos ejemplos específicos, pero no limitantes, de dichos productos biológicos basados en ISVD o basados en Nanobody, se hace referencia a los ejemplos 8 a 18 y también, por ejemplo, a las diversas solicitudes de Ablynx N.V. (tal como, por ejemplo y sin limitación, WO 2004/062551, WO 2006/122825, WO 2008/020079 y WO 2009/068627), así como, por ejemplo (y sin limitación), a solicitudes tales como WO 06/038027, WO 06/059108, WO 07/063308, WO 07/063311, WO 07/066016 y WO 07/085814. Además, como se describe adicionalmente en este documento, un ISVD o Nanobody como se describe en este documento puede estar dirigido contra una proteína sérica (humana) tal como seroalbúmina (humana), y dicho ISVD o Nanobody también puede encontrar usos terapéuticos, en particular en y/o para prolongar la semivida de restos y compuestos terapéuticos (tal como en o para los productos biológicos basados en ISV descritos en este documento). Se hace referencia, por ejemplo, a los documentos WO 2004/041865, WO 2006/122787 y WO 2012/175400, que describen en general el uso de Nanobodies de unión a seroalbúmina para la prolongación de la semivida. Además, en la presente memoria descriptiva, salvo que se mencione explícitamente de otro modo en este documento, todos los términos mencionados en este documento tienen el significado dado en el documento WO 09/138519 (o en la técnica anterior citada en el documento WO 09/138519) o el documento WO 08/020079 (o en la técnica anterior citada en el documento WO 08/020079). Además, cuando un método o técnica no se describe específicamente en este documento, puede realizarse como se describe en el documento WO 09/138519 (o en la técnica anterior citada en el documento WO 09/138519) o el documento WO 08/020079 (o en la técnica anterior citada en el documento WO 08/020079).

45 Además, cuando se usan en la presente memoria descriptiva o las reivindicaciones, los siguientes términos tienen el mismo significado que el dado en, y/o cuando sea aplicable puede determinarse de la manera descrita en, las páginas 62-75 del documento WO 09/138519: "agonista", "antagonista", "agonista inverso", "residuo aminoacídico apolar, no cargado", "residuo aminoacídico polar, no cargado", "residuo aminoacídico polar, cargado", "identidad de secuencia", "exactamente igual" y "diferencia de aminoácido" (cuando se refiere a una comparación de secuencias de dos secuencias de aminoácidos), "(en) (forma) esencialmente aislada", "dominio", "dominio de unión", "determinante antigénico", "epitopo", "contra" o "dirigido contra" (un antígeno), "especificidad" y "semivida". Además, los términos "modulación" y "modular", "sitio de interacción", "específico para", "bloquear de forma cruzada", "bloqueado de forma cruzada" y "bloqueo cruzado" y "esencialmente independiente del pH" son como se definen en (y/o pueden determinarse como se describe en) las páginas 74-79 del documento WO 10/130832 del solicitante. Además, cuando se hace referencia a una construcción, compuesto, proteína o polipéptido de la invención, términos como "monovalente", "bivalente" (o "multivalente"), "biespecífico" (o "multiespecífico"), y "biparatópico" (o "multiparatópico") pueden tener el significado dado en los documentos WO 09/138,519, WO 10/130832 o WO 08/020079.

60 El término "semivida", como se usa en este documento en relación a un ISVD, Nanobody, producto biológico basado en ISVD, producto biológico basado en Nanobody o cualquier otra secuencia de aminoácidos, compuesto o polipéptido mencionado en este documento puede definirse, en general, como se describe en el párrafo o) en la página 57 del documento WO 08/020079 y como se menciona en el mismo se refiere al tiempo que tarda la concentración sérica de la secuencia de aminoácidos, compuesto o polipéptido en reducirse en un 50 %, *in vivo*, por ejemplo, debido a la degradación de la secuencia o compuesto y/o a la eliminación o secuestro de la secuencia o compuesto por mecanismos naturales. La semivida *in vivo* de una secuencia de aminoácidos, compuesto o polipéptido de la invención

puede determinarse de cualquier manera conocida *per se*, tal como mediante análisis farmacocinético. Las técnicas adecuadas estarán claras para los expertos en la materia, y pueden ser, por ejemplo, en general como se describe en el párrafo o) en la página 57 del documento WO 08/020079. Como se menciona también en el párrafo o) en la página 57 del documento WO 08/020079, la semivida puede expresarse usando parámetros tales como $t_{1/2}$ -alfa, $t_{1/2}$ -beta y el área bajo la curva (ABC). A este respecto, debe apreciarse que el término "semivida", como se usa en este documento, en particular se refiere a $t_{1/2}$ -beta o semivida terminal (en que $t_{1/2}$ -alfa y/o el ABC o ambos pueden mantenerse al margen de consideraciones). Se hace referencia, por ejemplo, a la parte experimental a continuación, así como a los manuales convencionales, tales como Kenneth, A *et al.*: Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists y Peters *et al.*, Pharmacokinetic analysis: A Practical Approach (1996). También se hace referencia a "Pharmacokinetics", M Gibaldi y D Perron, publicado por Marcel Dekker, 2.^a edición rev. (1982). Asimismo, las expresiones "aumento en la semivida" o "semivida aumentada", como también se definen en el párrafo o) en la página 57 del documento WO 08/020079 y, en particular, se refieren a un aumento en $t_{1/2}$ -beta, con o sin un aumento en $t_{1/2}$ -alfa y/o el ABC o ambos.

Cuando un término no se define específicamente en este documento, tiene su significado habitual en la técnica, que estará claro para el experto en la materia. Se hace referencia, por ejemplo, a los manuales convencionales, tales como Sambrook *et al.*, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (2.^a Ed.), Vol. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989); F. Ausubel *et al.*, eds., "Current protocols in molecular biology", Green Publishing and Wiley Interscience, Nueva York (1987); Lewin, "Genes II", John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., (1985); Old *et al.*, "Principles of Gene Manipulation: An Introduction to Genetic Engineering", 2.^a edición, University of California Press, Berkeley, CA (1981); Roitt *et al.*, "Immunology" (6.^a Ed.), Mosby/Elsevier, Edimburgo (2001); Roitt *et al.*, Roitt's Essential Immunology, 10.^a Ed. Blackwell Publishing, R.U. (2001); y Janeway *et al.*, "Immunobiology" (6.^a Ed.), Garland Science Publishing/Churchill Livingstone, Nueva York (2005), así como a los antecedentes técnicos generales citados en este documento.

Además, como ya se indicó en este documento, los residuos aminoacídicos de un Nanobody se numeran de acuerdo con la numeración general para dominios VH dada por Kabat *et al.* ("Sequence of proteins of immunological interest", US Public Health Services, NIH Bethesda, MD, publicación n.º 91), como se aplica a dominios VHH de camélidos en el artículo de Riechmann y Muyldermans, J. Immunol. Methods 2000 Jun 23; 240 (1-2): 185-195; o como se menciona en este documento. De acuerdo con esta numeración, la FR1 de un Nanobody comprende los residuos aminoacídicos en las posiciones 1-30, la CDR1 de un Nanobody comprende los residuos aminoacídicos en las posiciones 31-35, la FR2 de un Nanobody comprende los aminoácidos en las posiciones 36-49, la CDR2 de un Nanobody comprende los residuos aminoacídicos en las posiciones 50-65, la FR3 de un Nanobody comprende los residuos aminoacídicos en las posiciones 66-94, la CDR3 de un Nanobody comprende los residuos aminoacídicos en las posiciones 95-102 y la FR4 de un Nanobody comprende los residuos aminoacídicos en las posiciones 103-113. [A este respecto, debe apreciarse que, como es bien sabido en la técnica para dominios VH y para dominios VHH, el número total de residuos aminoacídicos en cada una de las CDR puede variar y puede no corresponder al número total de residuos aminoacídicos indicado por la numeración de Kabat (es decir, una o más posiciones de acuerdo con la numeración de Kabat pueden no estar ocupadas en la secuencia real, o la secuencia real puede contener más residuos aminoacídicos que el número permitido por la numeración de Kabat). Esto significa que, en general, la numeración de acuerdo con Kabat puede corresponder o no a la numeración real de los residuos aminoacídicos en la secuencia real. En general, sin embargo, puede decirse que, de acuerdo con la numeración de Kabat e independientemente del número de residuos aminoacídicos en las CDR, la posición 1 de acuerdo con la numeración de Kabat corresponde al inicio de la FR1 y viceversa, la posición 36 de acuerdo con la numeración de Kabat corresponde al inicio de la FR2 y viceversa, la posición 66 de acuerdo con la numeración de Kabat corresponde al inicio de la FR3 y viceversa, y la posición 103 de acuerdo con la numeración de Kabat corresponde al inicio de la FR4 y viceversa.]

Métodos alternativos para la numeración de los residuos aminoacídicos de dominios VH, que son métodos que también pueden aplicarse de una manera análoga a los dominios VHH de camélidos y a Nanobodies, son el método descrito por Chotia *et al.* (Nature 342, 877-883 (1989)), la llamada "definición AbM" y la llamada "definición de contacto". Sin embargo, en la presente descripción, aspectos y figuras, se seguirá la numeración de acuerdo con Kabat como se aplica a dominios VHH por Riechmann y Muyldermans, salvo que se indique de otro modo.

Debe apreciarse también que las figuras, cualquier lista de secuencias y la parte experimental/ejemplos se dan únicamente para ilustrar adicionalmente la invención y no deben interpretarse o entenderse como limitantes del alcance de la invención y/o de las reivindicaciones adjuntas de ninguna manera, salvo que se indique explícitamente de otro modo en este documento.

Los dominios VH de la invención pueden estar dirigidos contra cualquier antígeno o diana adecuada o deseada, incluyendo cualquier diana farmacéutica y/o terapéuticamente relevante como se describe en este documento.

De acuerdo con un aspecto específico de la invención, los dominios VH de la invención están dirigidos contra una proteína sérica, y en particular una proteína sérica humana. De acuerdo con una diana preferida, cuando un dominio VH de la invención está dirigido contra una proteína sérica, está dirigido contra seroalbúmina y, en particular, seroalbúmina humana. Por tanto, la invención también se refiere a un dominio VH de la invención (como se define en

este documento, incluyendo las preferencias definidas para los dominios VH de la invención) que pueden unirse específicamente a una proteína sérica, en particular, una proteína sérica humana, y que preferiblemente pueden unirse específicamente a seroalbúmina, y más preferiblemente a seroalbúmina humana. De nuevo, dicho dominio VH es preferiblemente un ISVD (como se describe en este documento) y más preferiblemente un Nanobody.

Por ejemplo, un dominio VH de la invención contra seroalbúmina puede ser uno de los Nanobodies contra seroalbúmina (humana) que se describen en el documento WO 2004/041865 y, en particular, en los documentos WO 2006/122787 y WO 2012/175400 (todas solicitudes del solicitante/cesionario) como se define por las reivindicaciones, en que opcionalmente el aminoácido en la posición 112 está sustituido con K o Q, y que se proporciona opcionalmente con una prolongación C terminal como se describe en este documento (y también puede contener, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoácidos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K y/o T110K; aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 110 a menudo no será necesaria cuando la posición 112 sea K o Q, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T). Además, se prevé que la presente invención también puede aplicarse a otros ISVD de cadena pesada de unión a seroalbúmina, tales como los descritos en los documentos WO 03/035694, WO 04/003019, WO 05/118642, WO 06/059106, WO 08/096158, WO 09/121804, WO 10/108937 o US 2013/0129727, es decir, introduciendo adecuadamente las sustituciones definidas por las reivindicaciones (y opcionalmente al menos una de S112K y/o S112Q, y opcionalmente uno o más de los otros residuos aminoácidos/sustituciones descritas en este documento) y opcionalmente (y habitualmente preferiblemente como se resume en este documento) añadiendo una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento).

Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de dichos Nanobodies de unión a seroalbúmina de la invención son variantes humanizadas de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787 (llamado "Alb-1" en el documento WO 2006/122787) como se define por las reivindicaciones, en que el aminoácido en la posición 112 está opcionalmente sustituido con K o Q (y que se proporciona opcionalmente con una prolongación C terminal como se describe en este documento), tal como las variantes humanizadas de Alb-1 que se dan en las SEQ ID NO: 57 a 64 del documento WO 2006/122787 (en cada caso, opcionalmente con una sustitución S112K o S112Q, y opcionalmente con una prolongación C terminal) o las variantes humanizadas de Alb-1 que se dan en las SEQ ID NO 3 a 11 del documento WO 2012/175400 (de nuevo, en cada caso, opcionalmente con una sustitución S112K o S112Q), de las que las SEQ ID NO 3, 4 y 5 pueden contener opcionalmente una prolongación C terminal, y las SEQ ID NO 6 a 11 ya contienen una prolongación C terminal (y, de nuevo, dichas variantes pueden contener uno o más de los otros residuos aminoácidos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K y/o T110K; aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 110 a menudo no será necesaria cuando la posición 112 sea K o Q, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoácidos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

Por tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere a un Nanobody de la invención como se define por las reivindicaciones que puede unirse (y, en particular, se une específicamente) a seroalbúmina (y, en particular, seroalbúmina humana) en que:

la CDR1 es la secuencia de aminoácidos SFGMS (SEQ ID NO:41);

la CDR2 es la secuencia de aminoácidos SISGSGSDTLYADSVKG (SEQ ID NO:42);

la CDR3 es la secuencia de aminoácidos GGSLSR (SEQ ID NO:43);

el residuo aminoácido en la posición 112 es opcionalmente K o Q;

y en que opcionalmente contiene en su extremo C terminal una prolongación C terminal (X)_n en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoácido (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo dicho Nanobody también puede contener, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoácidos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K y/o T110K; aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 110 a menudo no será necesaria cuando la posición 112 sea K o Q, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos

aminoácidos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

En un aspecto particular, la invención se refiere a un Nanobody de la invención como se define por las reivindicaciones, que puede unirse (y, en particular, se une específicamente) a seroalbúmina (y, en particular, seroalbúmina humana) que es una variante humanizada de la SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787 en que:

la CDR1 es la secuencia de aminoácidos SFGMS (SEQ ID NO:41);

la CDR2 es la secuencia de aminoácidos SISGSGSDTLYADSVKG (SEQ ID NO:42);

la CDR3 es la secuencia de aminoácidos GGSLSR (SEQ ID NO:43);

el residuo aminoácido en la posición 112 es opcionalmente K o Q;

y en que opcionalmente contiene en su extremo C terminal una prolongación C terminal (X)_n en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoácido (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo dicho Nanobody también puede contener, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoácidos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K y/o T110K; aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 110 a menudo no será necesaria cuando la posición 112 sea K o Q, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoácidos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

En un aspecto particular, la invención se refiere a un Nanobody de la invención como se define por las reivindicaciones, que puede unirse (y, en particular, se une específicamente) a seroalbúmina (y, en particular, seroalbúmina humana) que tiene al menos un 80 %, preferiblemente al menos un 85 %, más preferiblemente al menos un 90 % tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia con al menos uno de Alb-1 (SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787), Alb-8 (SEQ ID NO: 46 de este documento) y/o Alb-23 (SEQ ID NO:61 de este documento) (teniendo en cuenta tanto las secuencias flanqueantes como las CDR, pero no cualquier prolongación C terminal), en que el residuo aminoácido en la posición 112 es opcionalmente K o Q, y que opcionalmente contiene en su extremo C terminal una prolongación C terminal (X)_n en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoácido (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo dicho Nanobody también puede contener, por ejemplo, uno o más de otros residuos aminoácidos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K y/o T110K; aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 110 a menudo no será necesaria cuando la posición 112 sea K o Q, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoácidos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

Dicho Nanobody de la invención de nuevo es preferiblemente una variante humanizada de Alb-1 (pero con las sustituciones como se define por las reivindicaciones y opcionalmente con una sustitución S112K o S112Q), y más

preferiblemente tiene al menos un, en particular dos cualesquiera, y más en particular las tres de las CDR1, CDR2 y/o CDR3 dadas en las SEQ ID NO 41 a 43, respectivamente.

5 De acuerdo con un aspecto específico, cualquier Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención también puede tener los residuos aminoacídicos que son característicos de Alb-23 y sus variantes como se describe en el documento WO 12/175400 (es decir, el motivo de aminoácidos GP en las posiciones 44 y 45, el motivo de aminoácidos SKN en las posiciones 74 a 76, y preferiblemente una G en la posición 16 y opcionalmente también una R en la posición 83).

10 Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes de Nanobodies de la divulgación que están dirigidos contra seroalbúmina humana se dan en la tabla 4 y el ejemplo 20.

Tabla 4: Ejemplos no limitantes de dominios VH de la invención dirigidos contra seroalbúmina humana.

SE Q ID:	Nombre de la secuencia	Aminoácido en la posición 112	Prolongación terminal C	Secuencia
46	Alb-11 (WO 06/122787)	S (referencia)	[ninguna]	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLIFGGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIQSQGTLVTVSS
47	Alb-11 + 112K	K	[ninguna]	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLIFGGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIQSQGTLVTVKS
48	Alb-11 + 112K + A	K	A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLIFGGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIQSQGTLVTVKSA
49	Alb-11 + 112K + AA	K	AA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLIFGGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIQSQGTLVTVKSAA
50	Alb-11 + 112K + AAA	K	AAA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLIFGGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIQSQGTLVTVKSAAA
51	Alb-11 + 112K + G	K	G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLIFGGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIQSQGTLVTVKSG
52	Alb-11 + 112K + GG	K	GG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLIFGGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIQSQGTLVTVKSGG
53	Alb-11 + 112K + GGG	K	GGG	

ES 2 815 572 T3

SE Q ID:	Nombre de la secuencia	Aminoácido en la posición 112	Prolongación terminal C	Secuencia
				EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE GSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIC SQGTLVTVKSGGG
54	Alb-11 + 112Q	C	[none]	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE GSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIC SQGTLVTVQS
55	Alb-11 + 112Q + A	C	A	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE GSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIC SQGTLVTVQSA
56	Alb-11 + 112Q + AA	C	AA	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE GSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIC SQGTLVTVQSAA
57	Alb-11 + 112Q + AAA	C	AAA	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE GSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIC SQGTLVTVQSAAA
58	Alb-11 + 112Q + G	C	G	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE GSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIC SQGTLVTVQSG
59	Alb-11 + 112Q + GG	C	GG	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE GSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIC SQGTLVTVQSGG
60	Alb-11 + 112Q + GGG	C	GGG	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE GSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIC SQGTLVTVQSGGG
61	Alb-23 (WO 12/17540)	S (referencia)	[ninguna]	EVQLLESGGGLVQP GGS LR LSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGT LVT VSS

ES 2 815 572 T3

SE Q ID:	Nombre de la secuencia	Aminoácido en la posición 112	Prolongación terminal C	Secuencia
62	Alb-23 + 112K	K	[ninguna]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGTLVTVK S
63	Alb-23 + 112K +A	K	A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGTLVTVK SA
64	Alb-23 + 112K +AA	K	AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGTLVTVK SAA
65	Alb-23 + 112K +AAA	K	AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGTLVTVK SAAA
66	Alb-23 + 112K +G	K	G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGTLVTVK SG
67	Alb-23 + 112K +GG	K	GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGTLVTVK SGG
68	Alb-23 + 112K +GGG	K	GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGTLVTVK SGGG
69	Alb-23 + 112Q	C	[ninguna]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGTLVTVQ S
70	Alb-23 + 112Q +A	C	A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGTLVTVQ SA
71	Alb-23 + 112Q +AA	C	AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGTLVTVQ SAA

SEQ ID:	Nombre de la secuencia	Aminoácido en la posición 112	Prolongación C terminal	Secuencia
72	Alb-23 + 112Q +AAA	C	AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGTLVTVQSA
73	Alb-23 + 112Q +G	C	G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGTLVTVQSG
74	Alb-23 + 112Q +GG	C	GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGTLVTVQSGG
75	Alb-23 + 112Q +GGG	C	GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGC QGTLVTVQSGGG

En otro aspecto, la invención se refiere a un ISVD, y más en particular un Nanobody, que tiene:

a) una secuencia FW4 que es una de las siguientes secuencias FW4:

5 **Tabla 5: secuencias FW4**

SSQGLVTVKS (SEQ ID NO:99)
SSQGLVTVQS (SEQ ID NO:100)
SSQGLVKVSS (SEQ ID NO:101)
SSQGLVQVSS (SEQ ID NO:102)
SSQGLVTVKS(X) _n (SEQ ID NO:103)
SSQGLVTVQS(X) _n (SEQ ID NO:104)
SSQGLVKVSS(X) _n (SEQ ID NO:105)
SSQGLVQVSS(X) _n (SEQ ID NO:106)

10 en que (i) los residuos aminoácidos de las secuencias FW4 que preceden la prolongación C terminal (X)_n en las SEQ ID NO: 23 a 40 corresponden a las posiciones de aminoácido de FW4 de un dominio VH (es decir, las posiciones 103 a 113 de acuerdo con la numeración de Kabat); (ii) n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y (iii) cada X es un residuo aminoácido (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I); o

15 c) una secuencia de aminoácidos que tiene no más de tres, preferiblemente no más de dos, diferencias de aminoácido con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 99 a 106 (en que dichas diferencias de aminoácido están en las posiciones que corresponden a las posiciones de aminoácido de FW4 de un dominio VH, es decir, en las posiciones 103 a 113 de acuerdo con la numeración de Kabat, excluyendo cualquier diferencia de aminoácido dentro de la prolongación C terminal (X)_n, en que: (i) cuando el residuo aminoácido en la posición correspondiente a la posición 112 de la numeración de Kabat es K o Q, dichas diferencias de aminoácido están en otra posición de aminoácido distinta de 112, y el residuo aminoácido en la posición 89 del dominio VH se elige preferiblemente de V, T o L (y es mucho más preferiblemente V); (i) cuando el residuo aminoácido en la posición correspondiente a la posición 110 de la numeración de Kabat es K o Q, entonces dichas diferencias de aminoácido están en otra posición de aminoácido distinta de 110, y la posición 89 en el dominio VH es L; (iii) n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y (iv) cada X es un residuo

aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I). De nuevo, además de las características (i) a (iv) mencionadas en el enunciado previo, en dicha secuencia de aminoácidos: (v) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 103 de la numeración de Kabat es preferiblemente S; (vi) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 104 de la numeración de Kabat es preferiblemente S; (vii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 106 de la numeración de Kabat es preferiblemente G; (viii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 107 de la numeración de Kabat es preferiblemente T; (ix) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 108 de la numeración de Kabat es preferiblemente Q o L (y en Nanobodies humanizados preferiblemente L); (ix) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 109 de la numeración de Kabat es preferiblemente V; y se hace referencia de nuevo a la tabla 2 para posibles residuos aminoacídicos que pueden estar presentes en cada posición.

De nuevo, en dichos dominios VH de la invención: (a) el residuo aminoacídico en la posición 11 es V; el residuo aminoacídico en la posición 14 es preferiblemente uno de A o P; el residuo aminoacídico en la posición 41 es preferiblemente uno de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 es L. Además, dicho dominio VH de la invención es un ISVD, y más preferiblemente un Nanobody; y de nuevo puede estar dirigido contra seroalbúmina humana (en cuyo caso preferiblemente tiene la CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, que corresponden a las SEQ ID NO 41, 42 y 43, respectivamente). Además, cuando dichos dominios VH son ISVD o Nanobodies contra seroalbúmina humana, pueden ser además como se describen en este documento para Nanobodies de la invención que están dirigidos contra seroalbúmina humana.

Los dominios VH de la invención que están dirigidos contra seroalbúmina pueden usarse para aumentar la semivida de compuestos terapéuticamente activos, (poli)péptidos, proteínas, dominios de unión, unidades de unión u otras entidades o restos terapéuticamente activos, esencialmente de la manera descrita en los documentos WO 2004/041865, WO 2006/122787 y/o WO 2012/175400 para el uso de los Nanobodies de unión a seroalbúmina que se divulgan en dichas referencias (es decir, ligando adecuadamente el ISVD de unión a seroalbúmina a la proteína, polipéptido, compuesto u otras entidades, opcionalmente mediante un conector adecuado. Por ejemplo, el documento WO 12/175400 en las páginas 12 y 13 da algunos ejemplos de la manera en que pueden construirse proteínas de fusión adecuadas).

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un dominio variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (dominio VH) en que el residuo aminoacídico en la posición 89 (numeración de Kabat) es treonina (T) y el residuo aminoacídico en la posición 112 es un residuo de serina (S), residuo de lisina (K) o residuo de glutamina (Q). Dichos dominios variables de la cadena pesada de inmunoglobulina (dominio VH) con una T en la posición 89 también se incluyen en la expresión "dominios VH de la divulgación", como se usa en este documento en su sentido más amplio, y puede ser además como se describe en este documento para los dominios VH de la divulgación, que comprenden una K o Q en la posición 112. Por consiguiente, dicho dominio variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (dominio VH) puede tener una prolongación C terminal como se describe adicionalmente en este documento (incluyendo las preferencias indicadas para dicha prolongación C terminal); puede ser un ISVD y, en particular, un Nanobody como se describe adicionalmente en este documento.

De nuevo, si dicho dominio VH de la divulgación tiene una región C terminal expuesta (por ejemplo, porque forma el extremo C terminal de la proteína, polipéptido u otra construcción en que esté presente), preferiblemente contiene una prolongación C terminal (se hace referencia a los datos mostrados en la tabla C a continuación).

Además, los Nanobodies de la divulgación en que la posición 89 es T (es decir, con o sin una prolongación C terminal) preferiblemente contienen un aminoácido en la posición 11 que se elige de L (el residuo aminoacídico que aparece más a menudo en VHH), E, K, M, S, V, W o Y; más preferiblemente de L, E, K, V o Y, e incluso más preferiblemente de L, K o V (siendo V mucho más preferido). Por ejemplo, pueden contener una sustitución L11K o L11V, así como, por ejemplo, una sustitución P14A o A14P, una sustitución Q108L, y/o una sustitución T110K, T110Q, S112K y/o S112Q (aunque habitualmente la presencia de una o dos sustituciones adicionales en la posición 110 y/o 112 a menudo no será necesaria cuando la posición 89 sea T, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T y la posición 112 es preferiblemente S).

En particular, un dominio variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (dominio VH) de la divulgación de acuerdo con este aspecto particular tiene una T en la posición 89 (Kabat) y un extremo C terminal que es uno de VTVSS (SEQ ID NO:76), VTVSS(X)_n (SEQ ID NO:77), VTVKS (SEQ ID NO:1), VTVKS(X)_n (SEQ ID NO:21), VTVQS (SEQ ID NO:2), VTVQS(X)_n (SEQ ID NO:22), VKVSS (SEQ ID NO: 95), VKVSS(X)_n (SEQ ID NO:97), VQVSS (SEQ ID NO: 96), VQVSS(X)_n (SEQ ID NO: 98), VZVZS (SEQ ID NO: 107, en que cada residuo aminoacídico Z es independientemente K o Q) o VZVZSX(n) (SEQ ID NO: 108, en que cada residuo aminoacídico Z es independientemente K o Q) (y, en particular, uno de VTVKS (SEQ ID NO:1), VTVQS (SEQ ID NO:2), VTVSS (SEQ ID NO:76), VTVKS(X)_n (SEQ ID NO:21), VTVQS(X)_n (SEQ ID NO:22) o VTVSS(X)_n (SEQ ID NO:77)), y más en particular es VTVSS (SEQ ID NO:76) o VTVSS(X)_n (SEQ ID NO:77)), en que n y X son como se describe adicionalmente en este documento para los dominios VH de la divulgación en que la posición 112 es Q o K (y en que cualquier prolongación C terminal es preferiblemente

como se describe adicionalmente en este documento para los dominios VH de la divulgación en que la posición 112 es Q o K). Además, como es el caso para los dominios VH de la divulgación en que la posición 112 es Q o K, cuando dicho dominio VH con una T en la posición 89 es un Nanobody, la posición 11 es preferiblemente una leucina (L), la posición 14 puede ser, en particular, alanina (A) o prolina (P) y la posición 108 puede ser, en particular, Q o L (y en Nanobodies humanizados preferiblemente L); y dicho Nanobody con una T en la posición 89 puede contener uno o más residuos distintivos de Nanobody y/o puede humanizarse adecuadamente. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

Dicho dominio VH de la divulgación con una T en la posición 89 también puede ser, de nuevo, un Nanobody de unión a seroalbúmina como se describe adicionalmente en este documento. Por ejemplo, dicho Nanobody de unión a seroalbúmina puede ser uno de las secuencias de las SEQ ID NO: 46 a 75, pero con una T en la posición 89; u otro Nanobody de unión a seroalbúmina con una T en la posición 89 que tiene al menos un 80 %, preferiblemente al menos un 85 %, más preferiblemente al menos un 90 %, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia con al menos uno de Alb-1 (SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787), Alb-8 (SEQ ID NO: 46 de este documento) y/o Alb-23 (SEQ ID NO: 61 de este documento) (teniendo en cuenta tanto las secuencias flanqueantes como las CDR, pero no cualquier prolongación C terminal). Algunos otros ejemplos de dichos Nanobodies con una T en la posición 89 se dan en las SEQ ID NO: 78 a 91 (estas son variantes adicionales de Alb-1/Alb-8 o Alb-23 con una T en la posición 89 y una S en la posición 112).

Más en general, un dominio VH contra seroalbúmina de acuerdo con este aspecto de la divulgación puede ser uno de los Nanobodies contra seroalbúmina (humana) que se describen en el documento WO 2004/041865 y, en particular, en los documentos WO 2006/122787 y WO 2012/175400 (todas solicitudes del solicitante/cesionario), en que el aminoácido en la posición 89 es una treonina (T), y que se proporciona opcionalmente con una prolongación C terminal como se describe en este documento (y también puede contener adecuadamente, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110K, T110K, 110Q, T110Q, S112K y/o S112Q; aunque habitualmente la presencia de sustituciones adicionales en las posiciones 110 y/o 112 a menudo no será necesaria cuando una T esté presente en la posición 89, en cuyo caso esa posición 110 es preferiblemente T y la posición 112 es preferiblemente S). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A). Además, se prevé que la presente divulgación también pueda aplicarse a otros ISVD de cadena pesada de unión a seroalbúmina, tales como los descritos en los documentos WO 03/035694, WO 04/003019, WO 05/118642, WO 06/059106, WO 08/096158, WO 09/121804, WO 10/108937 o US 2013/0129727, es decir, introduciendo adecuadamente treonina (T) en la posición 89, y opcionalmente uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones descritas en este documento) y opcionalmente (y habitualmente preferiblemente como se resumen en este documento) añadiendo una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento).

Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de dichos Nanobodies de unión a seroalbúmina de la divulgación son variantes humanizadas de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787 (llamado "Alb-1" en el documento WO 2006/122787), en que el aminoácido en la posición 89 es T (y que se proporciona opcionalmente con una prolongación C terminal como se describe en este documento), tales como las variantes humanizadas de Alb-1 que se dan en las SEQ ID NO: 57 a 64 del documento WO 2006/122787 (en cada caso, con una sustitución V89T, y opcionalmente con una prolongación C terminal) o las variantes humanizadas de Alb-1 que se dan en las SEQ ID NO 3 a 11 del documento WO 2012/175400 (de nuevo, en cada caso, con una sustitución V89T), de las que las SEQ ID NO 3, 4 y 5 pueden contener opcionalmente una prolongación C terminal, y las SEQ ID NO 6 a 11 ya contienen una prolongación C terminal (y de nuevo, dichas variantes puede contener uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110K, T110K, 110Q, T110Q, 112Q, 112K, S112Q y/o S112K; aunque habitualmente

la presencia de una o dos sustituciones adicionales en las posiciones 110 y/o 112 a menudo no será necesaria cuando la posición 89 sea T, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T y la posición 112 es preferiblemente S). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

Por tanto, en un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un Nanobody de la divulgación (como se define en este documento) que puede unirse (y, en particular, se une específicamente) a seroalbúmina (y, en particular, seroalbúmina humana) en que:

la CDR1 es la secuencia de aminoácidos SFGMS (SEQ ID NO:41);

la CDR2 es la secuencia de aminoácidos SIGSGS DTLYADSVKG (SEQ ID NO:42);

la CDR3 es la secuencia de aminoácidos GGSLSR (SEQ ID NO:43);

el residuo aminoacídico en la posición 89 es T;

y en que opcionalmente contiene en su extremo C terminal una prolongación C terminal $(X)_n$ en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo dicho Nanobody también puede contener, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110K, T110K, 110Q, T110Q, 112Q, 112K, S112Q y/o S112K; aunque habitualmente la presencia de una o dos sustituciones adicionales en las posiciones 110 y/o 112 a menudo no será necesaria cuando la posición 89 sea T, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T y la posición 112 es preferiblemente S). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

En un aspecto particular, la divulgación se refiere a un Nanobody de la divulgación (como se define en este documento) que puede unirse (y, en particular, se une específicamente) a seroalbúmina (y, en particular, seroalbúmina humana) que es una variante humanizada de la SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787 en que:

la CDR1 es la secuencia de aminoácidos SFGMS (SEQ ID NO:41);

la CDR2 es la secuencia de aminoácidos SIGSGS DTLYADSVKG (SEQ ID NO:42);

la CDR3 es la secuencia de aminoácidos GGSLSR (SEQ ID NO:43);

el residuo aminoacídico en la posición 89 es T;

y en que opcionalmente contiene en su extremo C terminal una prolongación C terminal $(X)_n$ en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo dicho Nanobody también puede contener, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110K, T110K, 110Q, T110Q, 112Q, 112K, S112Q y/o S112K; aunque habitualmente la presencia de una o dos sustituciones adicionales en las posiciones 110 y/o 112 a menudo no será necesaria cuando la posición 89 sea T, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T y la posición 112 es preferiblemente S). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii)

la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

5 En un aspecto particular, la divulgación se refiere a un Nanobody de la divulgación (como se define en este documento) que puede unirse (y, en particular, se une específicamente) a seroalbúmina (y, en particular, seroalbúmina humana) que tiene al menos un 80 %, preferiblemente al menos un 85 %, más preferiblemente al menos un 90 % tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia con al menos uno de Alb-1 (SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787), Alb-8 (SEQ ID NO: 46 de este documento) y/o Alb-23 (SEQ ID NO:61 de este documento) (teniendo en cuenta tanto las secuencias flanqueantes como las CDR, pero no cualquier prolongación C terminal), en que el residuo aminoacídico en la posición 89 es T, y que opcionalmente contiene en su extremo C terminal una prolongación C terminal (X)_n en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo dicho Nanobody también puede contener, por ejemplo, uno o más de otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, 110K, T110K, 110Q, T110Q, 112Q, 112K, S112Q y/o S112K; aunque habitualmente la presencia de una o dos sustituciones adicionales en las posiciones 110 y/o 112 a menudo no será necesaria cuando la posición 89 sea T, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T y la posición 112 es preferiblemente S). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

De acuerdo con un aspecto específico, cualquier Nanobody de unión a seroalbúmina de estos de la divulgación con una T en la posición 89 también puede tener los residuos aminoacídicos que son característicos de Alb-23 y sus variantes como se describe en el documento WO 12/175400 (es decir, el motivo de aminoácidos GP en las posiciones 44 y 45, el motivo de aminoácidos SKN en las posiciones 74 a 76, y preferiblemente una G en la posición 16 y opcionalmente también una R en la posición 83).

Como con los dominios VH de la divulgación que contienen una Q o K en la posición 112, los dominios VH de la divulgación que contienen una T en la posición 89 (opcionalmente junto con una Q o K en la posición 112 y/o junto con una prolongación C terminal) muestran unión reducida por anticuerpos preexistentes y, en particular, por dichos anticuerpos preexistentes (como se encuentran, por ejemplo, en muestras obtenidas de pacientes con SLE) que pueden unirse a dominios VH y Nanobodies en presencia de una prolongación C terminal.

En otro aspecto más, la invención se refiere a un dominio variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (dominio VH) como se define por las reivindicaciones en que el residuo aminoacídico en la posición 89 (numeración de Kabat) es leucina (L) y el residuo aminoacídico en la posición 110 es un residuo de lisina (K) o residuo de glutamina (Q). Dichos dominios variables de la cadena pesada de inmunoglobulina (dominio VH) como se define por las reivindicaciones con una L en la posición 89 y una K o Q en la posición 110 también se incluyen en la expresión "dominios VH de la invención", como se usa en este documento en su sentido más amplio, y puede ser además como se describe en este documento para los otros dominios VH de la divulgación (es decir, los que comprenden una K o Q en la posición 112 o que comprenden una T en la posición 89). Por consiguiente, dicho dominio variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (dominio VH) puede tener una prolongación C terminal como se describe adicionalmente en este documento (incluyendo las preferencias indicadas para dicha prolongación C terminal); puede ser un ISVD y, en particular, un Nanobody como se describe adicionalmente en este documento.

De nuevo, si dicho dominio VH de la invención tiene una región C terminal expuesta (por ejemplo, porque forma el extremo C terminal de la proteína, polipéptido u otra construcción en que esté presente), preferiblemente contiene una prolongación C terminal (se hace referencia a los datos mostrados en la tabla C a continuación).

Además, los Nanobodies de la invención como se define en las reivindicaciones, en que la posición 89 es L y una K o Q en la posición 110 (es decir, con o sin una prolongación C terminal) preferiblemente contienen un aminoácido en la posición 11 que se elige de L (el residuo aminoacídico que aparece más a menudo en VHH), E, K, M, S, V, W o Y; más preferiblemente de L, E, K, V o Y, e incluso más preferiblemente de L, K o V (siendo V mucho más preferido). Por ejemplo, pueden contener una sustitución L11K o L11V, así como, por ejemplo, una sustitución P14A o A14P y/o una sustitución Q108L (también pueden contener adecuadamente una mutación S112K y/o S112Q, aunque habitualmente

la presencia de una sustitución adicional en la posición 112 a manudo no será necesaria cuando la posición 89 sea L y la posición 110 sea K o Q, en cuyo caso la posición 112 es preferiblemente S). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

Además, en un aspecto, en dichos dominios VH de la invención como se define por las reivindicaciones, en que 89 es L y 110 es K o Q, el residuo aminoacídico en la posición 112 es serina (S). Más en particular, el extremo C terminal de dicho dominio VH puede ser uno de (y preferiblemente es uno de) VKVSS (SEQ ID NO: 95), VQVSS (SEQ ID NO: 96), VKVSS(X)_n (SEQ ID NO:97) o VQVSS(X)_n (SEQ ID NO: 98), en que n y X son como se describe adicionalmente en este documento para los dominios VH de la divulgación, en que la posición 112 es Q o K (y en que cualquier prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento para los dominios VH de la divulgación, en que la posición 112 es Q o K). Además, como es el caso para los dominios VH de la divulgación en que la posición 112 es Q o K o la posición 89 es T, cuando dicho dominio VH con una L en la posición 89 y una K o Q en la posición 110 es un Nanobody, la posición 11 es preferiblemente una leucina (L), la posición 14 puede ser, en particular, alanina (A) o prolina (P) y la posición 108 puede ser, en particular, Q o L (y en Nanobodies humanizados preferiblemente L); y dicho Nanobody con una L en la posición 89 y una K o Q en la posición 110 puede contener uno o más residuos distintivos de Nanobody y/o puede humanizarse adecuadamente. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

Dicho dominio VH de la invención como se define por las reivindicaciones, con una L en la posición 89 y una K o Q en la posición 110, también puede ser, de nuevo, un Nanobody de unión a seroalbúmina como se describe adicionalmente en este documento. Por ejemplo, dicho Nanobody de unión a seroalbúmina puede ser uno de las secuencias de las SEQ ID NO: 46 a 75, pero con una L en la posición 89 y una K o Q en la posición 110; u otro Nanobody de unión a seroalbúmina con una L en la posición 89 y una K o Q en la posición 110 que tiene al menos un 80 %, preferiblemente al menos un 85 %, más preferiblemente al menos un 90 % tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia con al menos uno de Alb-1 (SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787), Alb-8 (SEQ ID NO: 46 de este documento) y/o Alb-23 (SEQ ID NO:61 de este documento) (teniendo en cuenta tanto las secuencias flanqueantes como las CDR, pero no cualquier prolongación C terminal).

Más en general, un dominio VH contra seroalbúmina de acuerdo con este aspecto de la invención puede ser uno de los Nanobodies contra seroalbúmina (humana) que se describen en el documento WO 2004/041865 y, en particular, en los documentos WO 2006/122787 y WO 2012/175400 (todas solicitudes del solicitante/cesionario) como se define por las reivindicaciones, en que el aminoácido en la posición 89 es una leucina (L) y el residuo aminoacídico en la posición 110 es K o Q, y que se proporciona opcionalmente con una prolongación C terminal como se describe en este documento (y también puede contener, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 14A, P14A, 14P, A14P, 108L y/o Q108L; así como S112K o S112Q, aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 112 a menudo no será necesaria cuando la posición 89 sea L y la posición 110 sea K o Q, en cuyo caso la posición 112 es preferiblemente S). Además, se prevé que la presente invención también pueda aplicarse a otros ISVD de cadena pesada de unión a seroalbúmina, tales como los descritos en los documentos WO 03/035694, WO 04/003019, WO 05/118642, WO 06/059106, WO 08/096158, WO 09/121804, WO 10/108937 o US 2013/0129727, es decir, introduciendo adecuadamente leucina (L) en la posición 89 y K o Q en la posición 110, y opcionalmente uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones descritas en este documento) y opcionalmente (y habitualmente preferiblemente como se resume en este documento) añadiendo una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento). En estos dominios VH contra seroalbúmina, el aminoácido en la posición 112 es preferiblemente S, y dichos dominios VH preferiblemente tienen un extremo C terminal que es una de las SEQ ID NO: 95 a 98. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede

ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de dichos Nanobodies de unión a seroalbúmina de la invención son variantes humanizadas de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787 (llamado "Alb-1" en el documento WO 2006/122787) como se define por las reivindicaciones, en que el aminoácido en la posición 89 es L y el aminoácido en la posición 110 es K o Q (y que se proporciona opcionalmente con una prolongación C terminal como se describe en este documento), tal como las variantes humanizadas de Alb-1 que se dan en las SEQ ID NO: 57 a 64 del documento WO 2006/122787 (en cuyo caso, con una sustitución V89L y una sustitución T110Q o T110K, y opcionalmente con una prolongación C terminal) o las variantes humanizadas de Alb-1 que se dan en las SEQ ID NO 3 a 11 del documento WO 2012/175400 (de nuevo, en cada caso, con una sustitución V89L y una sustitución T110Q o T110K), de las que las SEQ ID NO 3, 4 y 5 pueden contener opcionalmente una prolongación C terminal, y las SEQ ID NO 6 a 11 ya contienen una prolongación C terminal (y, de nuevo, dichas variantes pueden contener uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 14A, P14A, 14P, A14P, 108L y/o Q108L; así como S112K o S112Q, aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 112 a menudo no será necesaria cuando la posición 89 sea L y la posición 110 sea K o Q, en cuyo caso la posición 112 es preferiblemente S). En estos dominios VH contra seroalbúmina, el aminoácido en la posición 112 es preferiblemente S, y dichos dominios VH preferiblemente tienen un extremo C terminal que es una de las SEQ ID NO: 95 a 98. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

Por tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere a un Nanobody de la invención como se define por las reivindicaciones que puede unirse (y, en particular, se une específicamente) a seroalbúmina (y, en particular, seroalbúmina humana) en que:

la CDR1 es la secuencia de aminoácidos SFGMS (SEQ ID NO:41);
 la CDR2 es la secuencia de aminoácidos SISGSGSDTLYADSVKG (SEQ ID NO:42);
 la CDR3 es la secuencia de aminoácidos GGSLSR (SEQ ID NO:43);
 el residuo aminoacídico en la posición 89 es L;
 el residuo aminoacídico en la posición 110 es K o Q;
 y en que opcionalmente contiene en su extremo C terminal una prolongación C terminal (X)_n en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo dicho Nanobody también puede contener, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 14A, P14A, 14P, A14P, 108L y/o Q108L; así como S112K o S112Q, aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 112 a menudo no será necesaria cuando la posición 89 sea L y la posición 110 sea K o Q, en cuyo caso la posición 112 es preferiblemente S). En estos dominios VH contra seroalbúmina, el aminoácido en la posición 112 es preferiblemente S, y dichos dominios VH preferiblemente tienen un extremo C terminal que es una de las SEQ ID NO: 95 a 98. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

En un aspecto particular, la invención se refiere a un Nanobody de la invención como se define por las reivindicaciones, que puede unirse (y, en particular, se une específicamente) a seroalbúmina (y, en particular, seroalbúmina humana) que es una variante humanizada de la SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787 en que:

- 5 la CDR1 es la secuencia de aminoácidos SFGMS (SEQ ID NO:41);
 la CDR2 es la secuencia de aminoácidos SISGSGSDTLYADSVKG (SEQ ID NO:42);
 la CDR3 es la secuencia de aminoácidos GGSLSR (SEQ ID NO:43);
 el residuo aminoacídico en la posición 89 es L;
 el residuo aminoacídico en la posición 110 es K o Q;
 10 y en que opcionalmente contiene en su extremo C terminal una prolongación C terminal (X)_n en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo
 15 dicho Nanobody también puede contener, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 14A, P14A, 14P, A14P, 108L y/o Q108L; así como S112K o S112Q, aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 112 a menudo no será necesaria cuando la posición 89 sea L y la posición 110 sea K o Q, en cuyo caso la posición 112 es preferiblemente S). En estos dominios VH contra seroalbúmina, el aminoácido en la posición 112 es preferiblemente S, y dichos dominios VH preferiblemente tienen un extremo C terminal que es una de las SEQ ID NO: 95 a 98. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento
 20 WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

- En un aspecto particular, la invención se refiere a un Nanobody de la invención como se define por las reivindicaciones, que puede unirse (y, en particular, se une específicamente) a seroalbúmina (y, en particular, seroalbúmina humana) que tiene al menos un 80 %, preferiblemente al menos un 85 %, más preferiblemente al menos un 90 % tal como al
 35 menos un 95 % de identidad de secuencia con al menos uno de Alb-1 (SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787), Alb-8 (SEQ ID NO: 46 de este documento) y/o Alb-23 (SEQ ID NO:61 de este documento) (teniendo en cuenta tanto las secuencias flanqueantes como las CDR, pero no cualquier prolongación C terminal), en que el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 110 es K o Q, y que opcionalmente contiene en su extremo C terminal una prolongación C terminal (X)_n en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5,
 40 tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo dicho Nanobody también puede contener, por ejemplo, uno o más de otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este
 45 documento, tales como 14A, P14A, 14P, A14P, 108L y/o Q108L; así como S112K o S112Q, aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 112 a menudo no será necesaria cuando la posición 89 sea L y la posición 110 sea K o Q, en cuyo caso la posición 112 es preferiblemente S). Dicho Nanobody de la invención de nuevo es preferiblemente una variante humanizada de Alb-1 (pero con una sustitución V89L y T110K o T110Q) como se define por las reivindicaciones, y más preferiblemente tiene al menos una, en particular dos cualesquiera, y más en particular las tres de las CDR1, CDR2 y/o CDR3 dadas en las SEQ ID NO 41 a 43, respectivamente. En estos dominios VH contra seroalbúmina, el aminoácido en la posición 112 es preferiblemente S, y dichos dominios VH preferiblemente tienen un extremo C terminal que es una de las SEQ ID NO: 95 a 98. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

- De acuerdo con un aspecto específico, cualquier Nanobody de unión a seroalbúmina de estos de la invención como se define por las reivindicaciones, con una L en la posición 89 y una K o Q en la posición 110 también puede tener los

residuos aminoacídicos que son característicos de Alb-23 y sus variantes como se describe en el documento WO 12/175400 (es decir, el motivo de aminoácidos GP en las posiciones 44 y 45, el motivo de aminoácidos SKN en las posiciones 74 a 76, y preferiblemente una G en la posición 16 y opcionalmente también una R en la posición 83). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

Como con los dominios VH de la divulgación que contienen una Q o K en la posición 112 o que tienen una T en la posición 89, los dominios VH de la invención como se define por las reivindicaciones, que contienen una L en la posición 89 y una K o Q en la posición 110 muestran unión reducida por anticuerpos preexistentes y, en particular, por dichos anticuerpos preexistentes (como se encuentran, por ejemplo, en muestras obtenidas de pacientes con SLE) que pueden unirse a dominios VH y Nanobodies en presencia de una prolongación C terminal.

Algunos ejemplos no limitantes de dominios VH de la invención como se define por las reivindicaciones, que tienen una L en la posición 89 y una K en la posición 110 y, además, una V en la posición 11 se dan en la figura 2 como las SEQ ID NO: 123-136. Estos son dominios VH que se unen a seroalbúmina humana y tienen las CDR indicadas en este documento para los dominios VH preferidos de unión a seroalbúmina de la invención.

En otro aspecto más, la invención se refiere a un dominio variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (dominio VH) como se define por las reivindicaciones en que el residuo aminoacídico en la posición 89 (numeración de Kabat) es leucina (L) y el residuo aminoacídico en la posición 11 es valina (V). Dichos dominios variables de la cadena pesada de inmunoglobulina (dominio VH) con una L en la posición 89 y una V en la posición 11 también se incluyen en la expresión "dominios VH de la invención", como se usa en este documento en su sentido más amplio, y pueden ser además como se describe en este documento para los otros dominios VH de la divulgación descrita en este documento (es decir, los que comprenden una K o Q en la posición 112, que comprenden una T en la posición 89, o que comprenden una L en la posición 89 y una K o Q en la posición 110; aunque para los dominios VH de acuerdo con el presente aspecto, el residuo aminoacídico en la posición 89 será L, el residuo aminoacídico en la posición 11 será V, y los residuos aminoacídicos en las posiciones 110 y 112, respectivamente, pueden ser cualquier residuo aminoacídico adecuado para estas posiciones). Por consiguiente, dicho dominio variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (dominio VH) puede tener una prolongación C terminal como se describe adicionalmente en este documento (incluyendo las preferencias indicadas para dicha prolongación C terminal); puede ser un ISVD y, en particular, un Nanobody como se describe adicionalmente en este documento.

De nuevo, si dicho dominio VH de la invención tiene una región C terminal expuesta (por ejemplo, porque forma el extremo C terminal de la proteína, polipéptido u otra construcción en que esté presente), preferiblemente contiene una prolongación C terminal (se hace referencia a los datos mostrados en la tabla C a continuación).

Además, los Nanobodies de la invención en que la posición 89 es L y la posición 11 es V (es decir, con o sin una prolongación C terminal): (i) preferiblemente contienen un aminoácido en la posición 110 que se elige de T, I, A, K o Q (y preferiblemente de T, K o Q, y que en particular puede ser T); (ii) preferiblemente contienen un aminoácido en la posición 112 que se elige de S, F, K o Q (y más preferiblemente S, K o Q, y que en particular puede ser S); y (iii) pueden contener también, por ejemplo, una sustitución P14A o A14P y/o una sustitución Q108L. De acuerdo con una realización específica, en los dominios VH de acuerdo con este aspecto de la invención, el residuo aminoacídico en la posición 110 es T y el residuo aminoacídico en la posición 112 es S, y más preferiblemente el extremo C terminal es VTVSS (SEQ ID NO: 76) o VTVSS(X)_n (SEQ ID NO: 77), en que X y n son como se definen en este documento para la prolongación C terminal de los otros dominios VH de la invención. Además, en los dominios VH de acuerdo con este aspecto de la invención: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

Por tanto, por ejemplo, en dichos dominios VH de la invención en que 89 es L y 11 es V, el extremo C terminal de dicho dominio VH puede ser uno de (y preferiblemente es uno de) VTVSS (SEQ ID NO:76), VTVSS(X)_n (SEQ ID NO:77), VTVKS (SEQ ID NO:1), VTVKS(X)_n (SEQ ID NO:21), VTVQS (SEQ ID NO:2), VTVQS(X)_n (SEQ ID NO:22), VKVSS (SEQ ID NO: 95), VKVSS(X)_n (SEQ ID NO:97), VQVSS (SEQ ID NO: 96), VQVSS(X)_n (SEQ ID NO: 98), VZVZS (SEQ ID NO: 107, en que cada residuo aminoacídico Z es independientemente K o Q) o VZVZSX(n) (SEQ ID NO:108, en que cada residuo aminoacídico Z es independientemente K o Q) (y es, en particular, uno de VTVSS , VKVSS (SEQ ID NO: 95), VQVSS (SEQ ID NO: 96), VKVSS(X)_n (SEQ ID NO:97) o VQVSS(X)_n (SEQ ID NO: 98), y puede ser, más en particular, VTVSS (SEQ ID NO:76) o VTVSS(X)_n (SEQ ID NO:77)), en que n y X son como se describen adicionalmente en este documento para los dominios VH de la invención en que la posición 112 es Q o K (y en que cualquier prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento para los dominios VH de la invención en que la posición 112 es Q o K). Además, como es el caso para los dominios VH de la invención en que la posición 112 es Q o K o la posición 89 es T, cuando dicho dominio VH con una L en la posición 89 y una V en la posición 11 es un Nanobody, la posición 14 puede ser, en particular, alanina (A) o prolina (P) y la posición 108 puede ser Q o L (y en Nanobodies humanizados preferiblemente L); y dicho Nanobody con una L en la posición 89 y una V en la posición 11 puede contener uno o más residuos distintivos de Nanobody y/o puede humanizarse adecuadamente. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

Dicho dominio VH de la invención con una L en la posición 89 y una V en la posición 11, también puede ser, de nuevo, un Nanobody de unión a seroalbúmina como se describe adicionalmente en este documento. Por ejemplo, dicho Nanobody de unión a seroalbúmina puede ser uno de las secuencias de las SEQ ID NO: 46 a 75, pero con una L en la posición 89 y una V en la posición 11; u otro Nanobody de unión a seroalbúmina con una L en la posición 89 y una V en la posición 11 que tiene al menos un 80 %, preferiblemente al menos un 85 %, más preferiblemente al menos un 90 % tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia con al menos uno de Alb-1 (SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787), Alb-8 (SEQ ID NO: 46 de este documento) y/o Alb-23 (SEQ ID NO:61 de este documento) (teniendo en cuenta tanto las secuencias flanqueantes como las CDR, pero no cualquier prolongación C terminal).

Más en general, un dominio VH contra seroalbúmina de acuerdo con este aspecto de la invención puede ser uno de los Nanobodies contra seroalbúmina (humana) que se describen en el documento WO 2004/041865 y, en particular, en los documentos WO 2006/122787 y WO 2012/175400 (todas solicitudes del solicitante/cesionario), en que el aminoácido en la posición 89 es una leucina (L) y el residuo aminoacídico en la posición 11 es V, y que se proporciona opcionalmente con una prolongación C terminal como se describe en este documento (y también puede contener adecuadamente, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, V110K, V110Q, S112K y/o S112Q). Además, se prevé que la presente invención también pueda aplicarse a otros ISVD de cadena pesada de unión a seroalbúmina, tales como los descritos en los documentos WO 03/035694, WO 04/003019, WO 05/118642, WO 06/059106, WO 08/096158, WO 09/121804, WO 10/108937 o US 2013/0129727, es decir, introduciendo adecuadamente leucina (L) en la posición 89 y valina en la posición 11, y opcionalmente uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones descritas en este documento) y opcionalmente (y habitualmente preferiblemente como se resumen en este documento) añadiendo una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento). En estos dominios VH contra seroalbúmina, el aminoácido en la posición 112 es preferiblemente S, y dichos dominios VH preferiblemente tienen un extremo C terminal que es una de las SEQ ID NO: 95 a 98. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de dichos Nanobodies de unión a seroalbúmina de la invención son variantes humanizadas de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787 (llamado "Alb-1" en el documento WO 2006/122787), en que el aminoácido en la posición 89 es L y el aminoácido en la posición 11 es V (y que se proporciona opcionalmente con una prolongación C terminal como se describe en este

documento), tal como las variantes humanizadas de Alb-1 que se dan en las SEQ ID NO: 57 a 64 del documento WO 2006/122787 (en cuyo caso, con una sustitución V89L y una sustitución L11V, y opcionalmente con una prolongación C terminal) o las variantes humanizadas de Alb-1 que se dan en las SEQ ID NO 3 a 11 del documento WO 2012/175400 (de nuevo, en cada caso, con una sustitución V89L y una L11V), de las que las SEQ ID NO 3, 4 y 5 pueden contener opcionalmente una prolongación C terminal, y las SEQ ID NO 6 a 11 ya contienen una prolongación C terminal (y, de nuevo, dichas variantes pueden contener adecuadamente uno o más de los otros residuos aminoácidos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, T110K, T110Q, S112K y/o S112Q). En estos dominios VH contra seroalbúmina con una L en la posición 89 y una V en la posición 11, el aminoácido en la posición 110 es preferiblemente T y el residuo aminoácido en la posición 112 es preferiblemente S, y dichos dominios VH preferiblemente tienen un extremo C terminal que es una de las SEQ ID NO: 95 a 98. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoácidos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

Por tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere a un Nanobody de la invención (como se define en este documento) que puede unirse (y, en particular, se une específicamente) a seroalbúmina (y, en particular, seroalbúmina humana) en que:

la CDR1 es la secuencia de aminoácidos SFGMS (SEQ ID NO:41);
 la CDR2 es la secuencia de aminoácidos SISGSGSDTLYADSVKG (SEQ ID NO:42);
 la CDR3 es la secuencia de aminoácidos GGSLSR (SEQ ID NO:43);
 el residuo aminoácido en la posición 89 es L;
 el residuo aminoácido en la posición 11 es V;
 en que preferiblemente
 el residuo aminoácido en la posición 110 es uno de K, Q o T, y más preferiblemente T;
 el residuo aminoácido en la posición 112 es uno de K, Q o S, y más preferiblemente S;
 y en que opcionalmente contiene en su extremo C terminal una prolongación C terminal (X)_n en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoácido (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo dicho Nanobody también puede contener adecuadamente, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoácidos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L). De nuevo, en estos dominios VH contra seroalbúmina con una L en la posición 89 y una V en la posición 11, el aminoácido en la posición 110 es preferiblemente T y el aminoácido en la posición 112 es preferiblemente S, y dichos dominios VH preferiblemente tienen un extremo C terminal que es una de las SEQ ID NO: 95 a 98. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoácidos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoácidos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

En un aspecto particular, la invención se refiere a un Nanobody de la invención (como se define en este documento) que puede unirse (y, en particular, se une específicamente) a seroalbúmina (y, en particular, seroalbúmina humana) que es una variante humanizada de la SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787 en que:

la CDR1 es la secuencia de aminoácidos SFGMS (SEQ ID NO:41);
 la CDR2 es la secuencia de aminoácidos SISGSGSDTLYADSVKG (SEQ ID NO:42);
 la CDR3 es la secuencia de aminoácidos GGSLSR (SEQ ID NO:43);
 el residuo aminoácido en la posición 89 es L;
 el residuo aminoácido en la posición 11 es V;
 y preferiblemente:
 el residuo aminoácido en la posición 110 es uno de K, Q o T, y más preferiblemente T;
 el residuo aminoácido en la posición 112 es uno de K, Q o S, y más preferiblemente S;

y en que opcionalmente contiene en su extremo C terminal una prolongación C terminal (X)_n en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo dicho Nanobody también puede contener, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 108L y/o Q108L). En estos dominios VH contra seroalbúmina con una L en la posición 89 y una V en la posición 11, el residuo aminoacídico en la posición 110 es preferiblemente T y el residuo aminoacídico en la posición 112 es preferiblemente S, y dichos dominios VH preferiblemente tienen un extremo C terminal que es una de las SEQ ID NO: 95 a 98. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

En un aspecto particular, la invención se refiere a un Nanobody de la invención (como se define en este documento) que puede unirse (y, en particular, se une específicamente) a seroalbúmina (y, en particular, seroalbúmina humana) que tiene al menos un 80 %, preferiblemente al menos un 85 %, más preferiblemente al menos un 90 % tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia con al menos uno de Alb-1 (SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787), Alb-8 (SEQ ID NO: 46 de este documento) y/o Alb-23 (SEQ ID NO: 61 de este documento) (teniendo en cuenta tanto las secuencias flanqueantes como las CDR, pero no cualquier prolongación C terminal), en que el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 11 es V, y que opcionalmente contiene en su extremo C terminal una prolongación C terminal (X)_n en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo dicho Nanobody también puede contener adecuadamente, por ejemplo, uno o más de otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 14A, P14A, 14P, A14P, 108L, Q108L, T110K, T110Q, S112K y/o S112Q). Dicho Nanobody de la invención de nuevo es preferiblemente una variante humanizada de Alb-1 (pero con una sustitución V89L y L11V), y más preferiblemente tiene al menos una, en particular dos cualesquiera, y más en particular las tres de las CDR1, CDR2 y/o CDR3 dadas en las SEQ ID NO 41 a 43, respectivamente. En estos dominios VH contra seroalbúmina, el aminoácido en la posición 112 es preferiblemente S, y dichos dominios VH preferiblemente tienen un extremo C terminal que es una de las SEQ ID NO: 95 a 98. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

De acuerdo con un aspecto específico, cualquier Nanobody de unión a seroalbúmina de estos de la invención con una L en la posición 89 y una V en la posición 11 también puede tener los residuos aminoacídicos que son característicos de Alb-23 y sus variantes como se describe en el documento WO 12/175400 (es decir, el motivo de aminoácidos GP en las posiciones 44 y 45, el motivo de aminoácidos SKN en las posiciones 74 a 76, y preferiblemente una G en la posición 16 y opcionalmente también una R en la posición 83). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados

en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

5 Como con los dominios VH de la invención que contienen una Q o K en la posición 112 o que tienen una T en la posición 89, los dominios VH de la invención que contienen una L en la posición 89 y una V en la posición 11 muestran unión reducida por anticuerpos preexistentes y, en particular, por dichos anticuerpos preexistentes (como se encuentran, por ejemplo, en muestras obtenidas de pacientes con SLE) que pueden unirse a dominios VH y Nanobodies en presencia de una prolongación C terminal. Una cosa más que indicar con los dominios VH de la invención es que la posición 89 es L y la posición 11 es V, y se sabe que estas sustituciones se producen con alguna frecuencia en dominios VH humanos (véase la tabla A-5 del documento WO 08/020079 para la posición 11 y la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 89).

15 Algunos ejemplos no limitantes de dominios VH de la invención que tienen una V en la posición 11 y una T en la posición 89 se dan en la figura 2 como las SEQ ID NO: 109-136. De estos dominios VH, las secuencias dadas como las SEQ ID NO: 123-136 contienen, además de las mutaciones L11V y V89L, también una mutación T110K. Estos son dominios VH que se unen a seroalbúmina humana y tienen las CDR indicadas en este documento para los dominios VH preferidos de unión a seroalbúmina de la invención.

20 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody), en que:

el residuo aminoacídico en la posición 11 es V; y

el residuo aminoacídico en la posición 14 es uno de A o P; y

el residuo aminoacídico en la posición 41 es uno de A o P; y

el residuo aminoacídico en la posición 89 es L; y

25 el residuo aminoacídico en la posición 108 es uno de Q o L; y

el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q; y

el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q;

y en que dicho dominio VH opcionalmente contiene una prolongación C terminal (X)_n, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (cuya prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento). Además: (i) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser, en particular, (o elegirse de) glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (ii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser, en particular, (o elegirse de) treonina (T) o alanina (A). Preferiblemente, en los dominios VH de acuerdo con este párrafo, el residuo aminoacídico en la posición 110 es T y el residuo aminoacídico en la posición 112 es S. De nuevo, como con los otros dominios VH de la invención, dicho dominio VH puede estar dirigido contra cualquier diana adecuada (y, en particular, una diana terapéuticamente relevante). De acuerdo con un aspecto específico, dicho dominio VH está dirigido a seroalbúmina.

En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody), en que:

45 el residuo aminoacídico en la posición 11 es uno de L, V o K; y

el residuo aminoacídico en la posición 14 es uno de A o P; y

el residuo aminoacídico en la posición 41 es uno de A o P; y

el residuo aminoacídico en la posición 89 es uno de T, V o L; y

50 el residuo aminoacídico en la posición 108 es uno de Q o L; y

el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q; y

el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q;

en que (i) el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de K o Q; y/o (ii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es T; y/o (iii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de K o Q; y (iv) en cada uno de los casos (i) a (iii), el aminoácido en la posición 11 es preferiblemente V; y

55 en que dicho dominio VH opcionalmente contiene una prolongación C terminal (X)_n, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (cuya prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento). Además: (i) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser, en particular, (o elegirse de) glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (ii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser, en particular, (o elegirse de) treonina (T) o alanina (A). Otro aspecto de la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD

y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody) que es como se describe en este párrafo, en que el residuo aminoacídico en la posición 11 es V y el residuo aminoacídico en la posición 110 es K o Q (y en que los residuos aminoacídicos en las posiciones 14, 41, 89, 108 y 112 pueden ser como se enumeran en los puntos de enumeración anteriores, los residuos aminoacídicos en las posiciones 42 y 87 pueden ser, por ejemplo, como se describe en este párrafo, y el dominio VH puede contener opcionalmente una prolongación C terminal $(X)_n$ como se describe en este párrafo).

En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody), en que:

el residuo aminoacídico en la posición 11 es uno de L, V o K; y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 es uno de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 41 es uno de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 es uno de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 es uno de Q o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q;
 en que (i) el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de K o Q, el aminoácido en la posición 89 es uno de T, V o L (y es preferiblemente V), y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q (y es preferiblemente T); y/o (ii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es T, y el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q (y es preferiblemente S), y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q (y es preferiblemente T); y/o (iii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de K o Q, y el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q (y es preferiblemente S); y (iv) en cada uno de los casos (i) a (iii), el aminoácido en la posición 11 es preferiblemente V; y en que dicho dominio VH opcionalmente contiene una prolongación C terminal $(X)_n$, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (cuya prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento). Además: (i) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser, en particular, (o elegirse de) glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (ii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser, en particular, (o elegirse de) treonina (T) o alanina (A). Otro aspecto de la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody) que es como se describe en este párrafo, en que el residuo aminoacídico en la posición 11 es V y el residuo aminoacídico en la posición 110 es K o Q (y en que los residuos aminoacídicos en las posiciones 14, 41, 89, 108 y 112 pueden ser como se enumeran en los puntos de enumeración anteriores, los residuos aminoacídicos en las posiciones 42 y 87 pueden ser, por ejemplo, como se describe en este párrafo, y el dominio VH puede contener opcionalmente una prolongación C terminal $(X)_n$ como se describe en este párrafo).

En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody), en que:

el residuo aminoacídico en la posición 11 es uno de L, V o K; y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 es uno de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 41 es uno de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 es uno de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 es uno de Q o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q;
 en que (i) el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de K o Q; o (ii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es T; o (iii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de K o Q; y (iv) en cada uno de los casos (i) a (iii), el aminoácido en la posición 11 es preferiblemente V; y
 en que dicho dominio VH opcionalmente contiene una prolongación C terminal $(X)_n$, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (cuya prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento). Además: (i) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser, en particular, (o elegirse de) glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (ii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser, en particular, (o elegirse de) treonina (T) o alanina (A). Otro aspecto de la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody) que es como se describe en este párrafo, en que el residuo aminoacídico en la posición 11 es V y el residuo aminoacídico en la posición 110 es K o Q (y en que los residuos

aminoacídicos en las posiciones 14, 41, 89, 108 y 112 pueden ser como se enumeran en los puntos de enumeración anteriores, los residuos aminoacídicos en las posiciones 42 y 87 pueden ser, por ejemplo, como se describe en este párrafo, y el dominio VH puede contener opcionalmente una prolongación C terminal $(X)_n$ como se describe en este párrafo).

5 En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody), en que:
 el residuo aminoacídico en la posición 11 es uno de L, V o K; y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 es uno de A o P; y
 10 el residuo aminoacídico en la posición 41 es uno de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 es uno de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 es uno de Q o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q;
 15 en que (i) el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de K o Q, el aminoácido en la posición 89 es uno de T, V o L (y es preferiblemente V), y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q (y es preferiblemente T);
 o (ii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es T, y el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q (y es preferiblemente S), y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q (y es preferiblemente T); o
 (iii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de K o Q, y el
 20 residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q (y es preferiblemente S); y (iv) en cada uno de los casos (i) a (iii), el aminoácido en la posición 11 es preferiblemente V; y en que dicho dominio VH opcionalmente contiene una prolongación C terminal $(X)_n$, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A),
 25 glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (cuya prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento). Además: (i) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser, en particular, (o elegirse de) glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (ii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición
 30 87 y puede ser, en particular, (o elegirse de) treonina (T) o alanina (A). Otro aspecto de la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody) que es como se describe en este párrafo, en que el residuo aminoacídico en la posición 11 es V y el residuo aminoacídico en la posición 110 es K o Q (y en que los residuos aminoacídicos en las posiciones 14, 41, 89, 108 y 112 pueden ser como se enumeran en los puntos de enumeración anteriores, los residuos aminoacídicos en las
 35 posiciones 42 y 87 pueden ser, por ejemplo, como se describe en este párrafo, y el dominio VH puede contener opcionalmente una prolongación C terminal $(X)_n$ como se describe en este párrafo).

40 En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody), en que:
 el residuo aminoacídico en la posición 11 es uno de L, V o K; y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 es uno de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 41 es uno de A o P; y
 45 el residuo aminoacídico en la posición 89 es uno de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 es uno de Q o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q;
 en que (i) el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de K o Q, el aminoácido en la posición 89 es V, y el
 residuo aminoacídico en la posición 110 es T; o (ii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es T, el residuo
 50 aminoacídico en la posición 112 es S, y el residuo aminoacídico en la posición 110 es T; o (iii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de K o Q, y el residuo aminoacídico en la posición 112 es S (y es preferiblemente S); y (iv) en cada uno de los casos (i) a (iii), el aminoácido en la posición 11 es preferiblemente V; y
 en que dicho dominio VH opcionalmente contiene una prolongación C terminal $(X)_n$, en que n es de 1 a 10,
 55 preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (cuya prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento). Además: (i) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos
 60 de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser, en particular, (o elegirse de) glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (ii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser, en particular, (o elegirse de) treonina (T) o alanina (A). Otro aspecto de la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD
 65 y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody) que es como se describe en este párrafo, en que el residuo

aminoacídico en la posición 11 es V y el residuo aminoacídico en la posición 110 es K o Q (y en que los residuos aminoacídicos en las posiciones 14, 41, 89, 108 y 112 pueden ser como se enumeran en los puntos de enumeración anteriores, los residuos aminoacídicos en las posiciones 42 y 87 pueden ser, por ejemplo, como se describe en este párrafo, y el dominio VH puede contener opcionalmente una prolongación C terminal $(X)_n$ como se describe en este párrafo).

En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody), en que:

el residuo aminoacídico en la posición 11 es uno de L, V o K; y

el residuo aminoacídico en la posición 14 es uno de A o P; y

el residuo aminoacídico en la posición 41 es uno de A o P; y

el residuo aminoacídico en la posición 89 es uno de T, V o L; y

el residuo aminoacídico en la posición 108 es uno de Q o L; y

el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q; y

el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q;

en que (i) el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de K o Q; y/o (ii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es T; y/o (iii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de K o Q; y (iv) en cada uno de los casos (i) a (iii), el aminoácido en la posición 11 es preferiblemente V; y

en que dicho dominio VH contiene una prolongación C terminal $(X)_n$, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (cuya prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento). Además: (i) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido)

mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser, en particular, (o elegirse de) glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (ii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos

(es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser, en particular, (o elegirse de) treonina (T) o alanina (A). Otro aspecto

de la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody) que es como se describe en este párrafo, en que el residuo aminoacídico en la posición 11 es V y el residuo aminoacídico en la posición 110 es K o Q (y en que los residuos aminoacídicos en las posiciones 14, 41, 89, 108 y 112 pueden ser como se enumeran en los puntos de enumeración anteriores, los residuos aminoacídicos en las posiciones 42 y 87 pueden ser, por ejemplo, como se describe en este párrafo, y el dominio VH puede contener opcionalmente una prolongación C terminal $(X)_n$ como se describe en este párrafo).

En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody), en que:

el residuo aminoacídico en la posición 11 es uno de L, V o K; y

el residuo aminoacídico en la posición 14 es uno de A o P; y

el residuo aminoacídico en la posición 41 es uno de A o P; y

el residuo aminoacídico en la posición 89 es uno de T, V o L; y

el residuo aminoacídico en la posición 108 es uno de Q o L; y

el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q; y

el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q;

en que (i) el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de K o Q, el aminoácido en la posición 89 es uno de T, V o L (y es preferiblemente V), y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q (y es preferiblemente T);

y/o (ii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es T, y el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q (y es preferiblemente S), y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q (y es preferiblemente T);

y/o (iii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de K o Q, y el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q (y es preferiblemente S); y (iv) en cada uno de los casos

(i) a (iii), el aminoácido en la posición 11 es preferiblemente V; y en que dicho dominio VH contiene una prolongación C terminal $(X)_n$, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente,

y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (cuya prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento). Además: (i) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para

la posición 42 y puede ser, en particular, (o elegirse de) glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (ii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser, en particular,

(o elegirse de) treonina (T) o alanina (A). Otro aspecto de la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody) que es como se describe

en este párrafo, en que el residuo aminoacídico en la posición 11 es V y el residuo aminoacídico en la posición 110 es K o Q (y en que los residuos aminoacídicos en las posiciones 14, 41, 89, 108 y 112 pueden ser como se enumeran

en los puntos de enumeración anteriores, los residuos aminoacídicos en las posiciones 42 y 87 pueden ser, por ejemplo,

como se describe en este párrafo, y el dominio VH puede contener opcionalmente una prolongación C terminal (X)_n como se describe en este párrafo).

5 En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody), en que:
 el residuo aminoacídico en la posición 11 es uno de L, V o K; y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 es uno de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 41 es uno de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 es uno de T, V o L; y
 10 el residuo aminoacídico en la posición 108 es uno de Q o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q;
 en que (i) el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de K o Q; o (ii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es T; o (iii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de K o
 15 Q; y (iv) en cada uno de los casos (i) a (iii), el aminoácido en la posición 11 es preferiblemente V; y
 en que dicho dominio VH contiene una prolongación C terminal (X)_n, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que
 20 consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (cuya prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento). Además: (i) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser, en particular, (o elegirse de) glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (ii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos
 25 (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser, en particular, (o elegirse de) treonina (T) o alanina (A). Otro aspecto de la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody) que es como se describe en este párrafo, en que el residuo aminoacídico en la posición 11 es V y el residuo aminoacídico en la posición 110 es K o Q (y en que los residuos aminoacídicos en las posiciones 14, 41, 89, 108 y 112 pueden ser como se enumeran en los puntos de enumeración anteriores, los residuos
 30 aminoacídicos en las posiciones 42 y 87 pueden ser, por ejemplo, como se describe en este párrafo, y el dominio VH puede contener opcionalmente una prolongación C terminal (X)_n como se describe en este párrafo).

En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody), en que:
 35 el residuo aminoacídico en la posición 11 es uno de L, V o K; y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 es uno de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 41 es uno de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 es uno de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 es uno de Q o L; y
 40 el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q;
 en que (i) el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de K o Q, el aminoácido en la posición 89 es uno de T, V o L (y es preferiblemente V), y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q (y es preferiblemente T);
 o (ii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es T, y el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q
 45 (y es preferiblemente S), y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q (y es preferiblemente T); o
 (iii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de K o Q, y el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q (y es preferiblemente S); y (iv) en cada uno de los casos (i) a (iii), el aminoácido en la posición 11 es preferiblemente V; y en que dicho dominio VH contiene una prolongación
 50 C terminal (X)_n, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (cuya prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento). Además: (i) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para
 55 la posición 42 y puede ser, en particular, (o elegirse de) glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (ii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser, en particular, (o elegirse de) treonina (T) o alanina (A). Otro aspecto de la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody) que es como se describe
 60 en este párrafo, en que el residuo aminoacídico en la posición 11 es V y el residuo aminoacídico en la posición 110 es K o Q (y en que los residuos aminoacídicos en las posiciones 14, 41, 89, 108 y 112 pueden ser como se enumeran en los puntos de enumeración anteriores, los residuos aminoacídicos en las posiciones 42 y 87 pueden ser, por ejemplo, como se describe en este párrafo, y el dominio VH puede contener opcionalmente una prolongación C terminal (X)_n como se describe en este párrafo).

65

En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody), en que:

el residuo aminoacídico en la posición 11 es uno de L, V o K; y

el residuo aminoacídico en la posición 14 es uno de A o P; y

5 el residuo aminoacídico en la posición 41 es uno de A o P; y

el residuo aminoacídico en la posición 89 es uno de T, V o L; y

el residuo aminoacídico en la posición 108 es uno de Q o L; y

el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q; y

el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q;

10 en que (i) el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de K o Q, el aminoácido en la posición 89 es V, y el residuo aminoacídico en la posición 110 es T; o (ii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es T, el residuo aminoacídico en la posición 112 es S, y el residuo aminoacídico en la posición 110 es T; o (iii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de K o Q, y el residuo aminoacídico en la posición 112 es S (y es preferiblemente S); y (iv) en cada uno de los casos (i) a (iii), el aminoácido en la posición 11

15 es preferiblemente V; y

en que dicho dominio VH contiene una prolongación C terminal $(X)_n$, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que

consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (cuya prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento). Además: (i) la posición 42 puede ser, por

20 ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser, en particular, (o elegirse de) glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (ii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos

(es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento

25 WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser, en particular, (o elegirse de) treonina (T) o alanina (A). Otro aspecto de la divulgación se refiere a un dominio VH (y, en particular, un dominio VH que es un ISVD y, más en particular, un dominio VH que es un Nanobody) que es como se describe en este párrafo, en que el residuo aminoacídico en la

posición 11 es V y el residuo aminoacídico en la posición 110 es K o Q (y en que los residuos aminoacídicos en las

30 posiciones 14, 41, 89, 108 y 112 pueden ser como se enumeran en los puntos de enumeración anteriores, los residuos aminoacídicos en las posiciones 42 y 87 pueden ser, por ejemplo, como se describe en este párrafo, y el dominio VH puede contener opcionalmente una prolongación C terminal $(X)_n$ como se describe en este párrafo).

De nuevo, en los dominios VH de la divulgación como se define en este documento, los residuos aminoacídicos en las posiciones que no se definen explícitamente en este documento pueden ser cualquier residuo aminoacídico que

35 sea adecuado en dicha posición para los dominios VH y, en particular, para ISVD y, más en particular, para Nanobodies (incluyendo dominios VHH humanizados). Se hace referencia de nuevo a la técnica anterior citada en este documento, tal como, por ejemplo, las tablas A-3 y A-5 a A-8 del documento WO 08/020079. Preferiblemente, en cada caso, el

residuo aminoacídico en la posición 11 es L o V, y más preferiblemente V. Además: (i) la posición 41 puede ser, por

40 ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos

que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina

45 (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede

ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de),

en particular, treonina (T) o alanina (A).

50 Además, dicho dominio VH de la divulgación puede estar dirigido contra cualquier diana adecuada y, en particular, una diana terapéutica. En un aspecto, están dirigidos contra una proteína sérica humana tal como seroalbúmina humana.

La divulgación también se refiere a proteínas, polipéptidos, construcciones, compuestos u otras entidades químicas que comprenden al menos un dominio VH de la invención (también denominados colectivamente "*compuestos de la invención*").

60 Como se describe adicionalmente en este documento, de acuerdo con un aspecto específico, en un compuesto de la invención, el dominio VH de la invención está presente en/forma el extremo C terminal del mismo. En dicho caso, el dominio VH de la invención que forma/está presente en el extremo C terminal del compuesto de la invención preferiblemente tiene una prolongación C terminal como se describe en este documento.

65 Como se describe adicionalmente también en este documento, los compuestos de la divulgación pueden ser un ScFv, diacuerpo u otra proteína, polipéptido o construcción en que el uno o más dominios VH de la divulgación están asociados con uno o más dominios VL para formar uno o más sitios de unión a antígeno funcionales.

Sin embargo, los dominios VH de la invención son ISVD y los compuestos de la divulgación son proteínas, polipéptidos, construcciones, compuestos u otras entidades químicas que comprenden o consisten esencialmente en al menos un ISVD de la invención y opcionalmente una o más secuencias de aminoácidos, restos, dominios de unión o unidades de unión adicionales (adecuadamente ligados entre sí, opcionalmente mediante uno o más conectores). En particular, dichos compuestos de la divulgación pueden comprender o consistir esencialmente en uno o más ISVD, de los que al menos uno de ellos es un ISVD de la invención. Dicho compuesto de la divulgación puede tener, en particular, un ISVD de la invención en su extremo C terminal, en cuyo caso el ISVD de la invención también tiene preferiblemente una prolongación C terminal como se describe en este documento. Además, si dicho compuesto de la divulgación contiene dos o más ISVD, dos o esencialmente todos los ISVD presentes pueden ser ISVD de la invención (es decir, teniendo cada uno al menos uno de los siguientes residuos aminoácidos/sustituciones: la combinación de V89L con L11V). Además, en dicho compuesto de la divulgación, el ISVD de la invención es preferiblemente un Nanobody de la invención, y todos o esencialmente todos los ISVD presentes en el compuesto de la divulgación pueden ser (y preferiblemente son) Nanobodies de la invención, es decir, teniendo cada uno al menos uno de los siguientes residuos aminoácidos/sustituciones: la combinación de V89L y L11V). Ejemplos de dichos compuestos de la divulgación estarán claros para los expertos en la materia basándose en la divulgación adicional de este documento.

Algunos ejemplos no limitantes de proteínas, polipéptidos, construcciones, compuestos u otras entidades químicas que comprenden uno o más ISVD (incluyendo al menos un ISVD de la invención) son construcciones multivalentes, multiespecíficas (tal como biespecíficas) o multiparatópicas (tal como biparatópicas) que contienen dos o más ISVD ligados directamente o mediante uno o más conectores adecuados. De nuevo, los ISVD son preferiblemente Nanobodies. Para algunos ejemplos no limitantes de dichas construcciones y un contenido general sobre la manera en que pueden generarse dichas construcciones (en particular basadas en Nanobodies) se hace referencia, por ejemplo, a Conrath *et al.*, JBC 276, 10(9), 7346 (2001), así como al artículo de revisión de Muyldermans. Reviews in Mol. Biotechnol., 74: 27 (2001).

Por ejemplo, dicho compuesto de la divulgación que contiene dos o más ISVD (de los que al menos uno de ellos es un ISVD de la invención) puede ser una construcción bivalente, trivalente, tetravalente o pentavalente, y/o puede ser una construcción monoespecífica, biespecífica, trispecífica, y/o puede ser una construcción biparatópica o triparatópica. Se hace referencia, de nuevo, a la técnica anterior sobre productos biológicos basados en ISVD y basados en Nanobody citados en este documento. Además, dicho compuesto de la divulgación puede haberse provisto de una semivida aumentada por funcionalización y/o incluyendo en la construcción un resto o unidad de unión que aumente la semivida de la construcción. Ejemplos de dicha funcionalización, restos o unidades de unión estarán claros para los expertos en la materia y pueden ser, por ejemplo, como se describe en este documento y, por ejemplo, pueden incluir pegilación, fusión a seroalbúmina o fusión a un péptido o unidad de unión que pueda unirse a una proteína sérica tal como seroalbúmina. Dicho péptido de unión o dominio de unión a seroalbúmina puede ser cualquier péptido de unión o dominio de unión a seroalbúmina adecuado que pueda aumentar la semivida de la construcción (en comparación con la misma construcción sin el péptido de unión o dominio de unión a seroalbúmina), y puede ser, en particular, péptidos de unión a seroalbúmina como se describe en el documento WO 2008/068280 del solicitante (y, en particular, el documento WO 2009/127691 y la solicitud de Estados Unidos no prepublicada 61/301 819, ambas del solicitante), o un ISV de unión a seroalbúmina (tal como un Nanobody de unión a seroalbúmina; por ejemplo, Alb-1 o una versión humanizada de Alb-1 tal como Alb-8, para el que se hace referencia, por ejemplo, al documento WO 06/122787), o un ISVD de la invención que está dirigido contra una proteína sérica (humana) tal como seroalbúmina (humana) (como se describe adicionalmente en este documento). En general, cualquier compuesto de la invención con semivida aumentada tendrá preferiblemente una semivida (como se define en este documento) en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días.

Cuando el compuesto de la divulgación comprende al menos un (y preferiblemente un) ISVD de la invención (y, en particular, Nanobody de la invención) que está dirigido contra una proteína sérica (humana) y, en particular, contra seroalbúmina (humana), el compuesto de la divulgación habitualmente contendrá además una o más secuencias de aminoácidos terapéuticamente activas distintas, restos, dominios de unión o unidades de unión (es decir, dirigidas contra una diana terapéuticamente relevante, ruta o mecanismo), y el ISVD de la invención funcionará prolongando la semivida del mismo (y del compuesto completo). De nuevo, dicho uno o más restos terapéuticamente activos adicionales son preferiblemente ISVD (y más preferiblemente Nanobodies), y también pueden ser ISVD de la invención (y más preferiblemente Nanobodies de la invención). En dichos compuestos de la divulgación, el ISVD de la invención que está dirigido contra seroalbúmina humana de nuevo puede estar presente en/formar el extremo C terminal del compuesto, y en ese caso puede comprender (y preferiblemente comprende) una prolongación C terminal como se describe en este documento. Cuando un compuesto de la divulgación contiene un ISVD de la invención que está dirigido contra seroalbúmina (humana), dicho compuesto de la divulgación preferiblemente tiene una semivida (como se define en este documento) de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días en el sujeto humano al que se administra/se ha administrado el mismo. Algunos ejemplos no limitantes de ISVD de la invención contra seroalbúmina humana que pueden usarse para este propósito son como se describe adicionalmente en este documento.

En un aspecto, todos los ISVD o Nanobodies presentes en dicho compuesto de la divulgación son ISVD de la invención (lo que significa que tienen los residuos aminoacídicos/sustituciones que son características de los ISVD de la invención como se define por las reivindicaciones, es decir, al menos 89L en combinación con 11V). Cuando todos los ISVD en el compuesto de la divulgación son ISVD de la invención, pueden tener las mismas sustituciones opcionales (por ejemplo, todos tienen una sustitución S112K o S112Q) o diferentes sustituciones opcionales (por ejemplo, uno puede tener una sustitución S112K o S112Q, y otros puede tener T110K o T110Q). Además, habitualmente solo el ISVD en el extremo C terminal del compuesto de la divulgación tendrá una prolongación C terminal (ya que los otros probablemente se ligarán en su extremo C terminal a otro ISVD presente en el compuesto).

Por tanto, en un aspecto adicional, la divulgación se refiere a una proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula que comprende o consiste esencialmente en un ISVD de la invención (como se define por las reivindicaciones).

La divulgación se refiere además a una proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula que comprende al menos un ISVD de la invención y al menos otro resto o entidad terapéutica (ligada directamente o mediante un conector adecuado).

La divulgación se refiere además a una proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula que comprende al menos un ISVD de la invención que está dirigido contra una proteína sérica (humana) (y preferiblemente contra seroalbúmina humana) y al menos otro resto o entidad terapéutica (ligada directamente o mediante un conector adecuado).

La divulgación se refiere además a una proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula que comprende al menos dos (tal como dos, tres o cuatro) dominios variables individuales de inmunoglobulina (ligados directamente o mediante un conector adecuado), de los que al menos uno de ellos es un ISVD de la invención. En este aspecto: (i) los ISVD presentes pueden ser adecuadamente iguales o diferentes; y cuando son diferentes pueden estar dirigidos contra la misma diana (por ejemplo, pueden tener diferentes secuencias y/o estar dirigidos contra diferentes epítopos en la misma diana) o contra dos o más dianas diferentes (es decir, de modo que la proteína resultante, polipéptido u otro compuesto o molécula es una construcción bi- o multispecífica); y/o (ii) el ISVD presente en el extremo C terminal de la proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula puede ser o no un ISVD de la invención (pero preferiblemente es); y/o (iii) cuando un ISVD de la invención está presente en el extremo C terminal de la proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula, preferiblemente tiene una prolongación C terminal como se describe en este documento; y/o (iv) esencialmente todos los ISVD presentes en la proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula puede ser los ISVD de la invención. Además, cuando los ISVD están dirigidos contra diferentes dianas (de las que al menos una de ellas es una diana terapéutica), de acuerdo con un aspecto adicional al menos uno de los ISVD presentes puede estar dirigido contra una proteína sérica (humana) tal como seroalbúmina humana (y este ISVD puede ser o no un ISVD de la invención; y cuando es un ISVD de la invención, es preferiblemente un Nanobody contra seroalbúmina humana que es como se describe adicionalmente en este documento).

La divulgación se refiere además a dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula que comprende o consiste esencialmente en dos dominios variables individuales de inmunoglobulina (ligados directamente o mediante un conector adecuado).

La divulgación se refiere además a dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula que comprende o consiste esencialmente en tres dominios variables individuales de inmunoglobulina (ligados directamente o mediante un conector adecuado).

La divulgación se refiere además a dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula que comprende o consiste esencialmente en cuatro dominios variables individuales de inmunoglobulina (ligados directamente o mediante un conector adecuado).

La divulgación se refiere además a dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula que comprende además al menos un resto, dominio de unión o unidad de unión que confiere una semivida aumentada a dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula (es decir, en comparación con la proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula correspondiente sin dicho resto, dominio de unión o unidad de unión). De acuerdo con un aspecto más específico, dicho al menos un resto, dominio de unión o unidad de unión que confiere una semivida aumentada a dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula es un dominio variable individual de inmunoglobulina, más en particular un dominio variable individual de inmunoglobulina que está dirigido contra una proteína sérica (tal como seroalbúmina), y en particular contra una proteína sérica humana (tal como seroalbúmina humana); y como se describe en este documento puede ser, en particular, un ISVD de cadena pesada de la invención. Dicho ISVD contra la proteína sérica puede estar en el extremo N terminal de la proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula, en el extremo C terminal, o (si la proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula comprende más de dos ISVD) en el centro de la molécula.

La divulgación se refiere además a dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula que comprende o consiste esencialmente en:

dos dominios variables de inmunoglobulina (ligados directamente o mediante un conector adecuado), es decir (dicho) un dominio variable individual de inmunoglobulina (tal como un Nanobody) que confiere una semivida aumentada y otro dominio variable individual de inmunoglobulina (tal como un Nanobody) que puede estar dirigido, en particular, contra una diana terapéutica;

5 tres dominios variables individuales de inmunoglobulina (ligados directamente o mediante un conector adecuado), es decir (dicho) un dominio variable individual de inmunoglobulina (tal como un Nanobody) que confiere una semivida aumentada y otros dos dominios variables individuales de inmunoglobulina (tal como otros dos Nanobodies) que puede estar dirigidos, en particular, contra una diana terapéutica (en que dichos otros dos dominios variables individuales de inmunoglobulina pueden estar dirigidos contra la misma diana, contra dos dianas diferentes o contra dos epítomos diferentes en la misma diana); o

10 cuatro dominios variables individuales de inmunoglobulina (ligados directamente o mediante un conector adecuado), es decir (dicho) un dominio variable individual de inmunoglobulina (tal como un Nanobody) que confiere una semivida aumentada y otros dos dominios variables individuales de inmunoglobulina (tal como otros dos Nanobodies) que puede estar dirigidos, en particular, contra una diana terapéutica (en que dichos otros tres dominios variables individuales de inmunoglobulina pueden estar dirigidos contra la misma diana, contra dos o tres dianas diferentes o contra dos o tres epítomos diferentes en la misma diana).

De nuevo, en dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula: (i) los ISVD presentes pueden ser adecuadamente iguales o diferentes; y cuando son diferentes pueden estar dirigidos contra la misma diana (por ejemplo, pueden tener diferentes secuencias y/o estar dirigidos contra diferentes epítomos en la misma diana) o contra dos o más dianas diferentes (es decir, de modo que la proteína resultante, polipéptido u otro compuesto o molécula es una construcción bi- o multiespecífica); y/o (ii) el ISVD presente en el extremo C terminal de la proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula puede ser o no un ISVD de la invención (pero preferiblemente es); y/o (iii) cuando un ISVD de la invención está presente en el extremo C terminal de la proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula, preferiblemente tiene una prolongación C terminal como se describe en este documento; y/o (iv) esencialmente todos los ISVD presentes en la proteína, polipéptido u otro compuesto o molécula puede ser los ISVD de la invención.

La divulgación se refiere además a métodos para expresar/producir/fabricar los ISVD de la invención y los compuestos de la divulgación (como se describe adicionalmente en este documento). Por ejemplo, un ISVD de la invención puede expresarse/producir expresando adecuadamente un ácido nucleico que codifica el mismo en un organismo hospedador adecuado. Se hace referencia, por ejemplo, al documento WO 08/020079 (así como a algunas otras solicitudes de patente del solicitante/cesionario citadas en este documento), que describe en líneas generales métodos adecuados y técnicas para expresar/producir Nanobodies, que son métodos que también pueden usarse adecuadamente para expresar/producir Nanobodies de la invención. Los métodos para expresar los ISVD de la invención distintos de Nanobodies también estarán claros para los expertos en la materia basándose en la divulgación y la técnica anterior citada en este documento. Los compuestos de la divulgación pueden fabricarse/producirse adecuadamente ligando adecuadamente (habitualmente mediante enlaces covalentes) uno o más ISVD de la invención al uno o más residuos aminoacídicos adicionales (y/u otros grupos o restos) que tienen que estar presentes en el compuesto final de la divulgación, opcionalmente mediante uno o más conectores o espaciadores. Como alternativa, cuando un compuesto de la divulgación es una proteína o polipéptido, puede fabricarse/producirse expresando adecuadamente un ácido nucleico que codifica el mismo en un organismo hospedador adecuado. Se hace referencia, de nuevo, por ejemplo, a los métodos generales descritos en el documento WO 08/020079 y en algunas de las otras solicitudes de patente del solicitante/cesionario citadas en este documento.

45 La divulgación también se refiere a una secuencia de nucleótidos y/o ácido nucleico que codifica un ISVD de la invención o un compuesto de la divulgación. Dicho ácido nucleico puede ser ADN o ARN; y es preferiblemente ADN y puede estar en forma de un plásmido o vector. Se hace referencia, de nuevo, por ejemplo, al documento WO 08/020079 y a algunas de las otras solicitudes de patente del solicitante/cesionario citadas en este documento.

50 La divulgación también se refiere a una composición que comprende al menos un ISVD de la invención, compuesto de la divulgación o ácido nucleico que codifica cualquiera de los mismos.

La divulgación se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un ISV (y preferiblemente un ISV terapéutico) o una proteína o polipéptido que comprende al menos un ISV (y preferiblemente al menos un ISV terapéutico), en la que dicho ISV, proteína o polipéptido es como se describe adicionalmente en este documento (es decir, un ISV, proteína o polipéptido de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en este documento, y en particular de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en las páginas precedentes; y más en particular un ISV, proteína o polipéptido que tiene un extremo/secuencia C terminal que es de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en este documento), y al menos un vehículo, diluyente o excipiente adecuado (es decir, adecuado para uso farmacéutico), y opcionalmente una o más sustancias activas adicionales. Dichas composiciones, vehículos, diluyentes o excipientes pueden ser, por ejemplo, como se describe en el documento WO 08/020079 para composiciones farmacéuticas que comprenden un Nanobody o una proteína o polipéptido que comprende al menos un Nanobody (y como ya se mencionó, de acuerdo con la presente invención, el ISV también es preferiblemente un Nanobody).

La divulgación se refiere además a un ISV o una proteína o polipéptido que comprende al menos un ISV para uso en tratamiento de una enfermedad en un ser humano (por ejemplo, un paciente que necesita dicho tratamiento), en el que dicho ISV, proteína o polipéptido es como se describe adicionalmente en este documento (es decir, un ISV, proteína o polipéptido de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en este documento, y en particular de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en las páginas precedentes; y más en particular un ISV, proteína o polipéptido que tiene un extremo/secuencia C terminal que es de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en este documento).

La divulgación se refiere además al uso de un ISV o una proteína o polipéptido que comprende al menos un ISV en la preparación de una composición farmacéutica, en la que dicho ISV, proteína o polipéptido es como se describe adicionalmente en este documento (es decir, un ISV, proteína o polipéptido de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en este documento, y en particular de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en las páginas precedentes; y más en particular un ISV, proteína o polipéptido que tiene un extremo/secuencia C terminal que es de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en este documento).

La divulgación se refiere además a un método de tratamiento que comprende administrar a un sujeto humano (por ejemplo, a un paciente que necesita dicho tratamiento) un ISV o una proteína o polipéptido que comprende al menos un ISV en la preparación de una composición farmacéutica, en la que dicho ISV, proteína o polipéptido es como se describe adicionalmente en este documento (es decir, un ISV, proteína o polipéptido de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en este documento, y en particular de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en las páginas precedentes; y más en particular un ISV, proteína o polipéptido que tiene un extremo/secuencia C terminal que es de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en este documento); o una composición farmacéutica (como se describe anteriormente) que comprende al menos uno de dicho ISV, proteína o polipéptido.

Con respecto a lo anterior, estará claro que el uso terapéutico de los ISV, proteínas y polipéptidos descritos en este documento es un aspecto muy importante de la divulgación, ya que dicho uso terapéutico (o el desarrollo clínico de dichos ISV, proteínas y polipéptidos para dicho uso terapéutico) puede implicar el uso de ensayos de ADA para determinar si dicho ISV, proteína o polipéptido es inmunógeno (es decir, puede dar lugar a ADA cuando se administra a un sujeto humano). A este respecto, también estará claro que las cuestiones acerca de posible inmunogenia tendrá que abordarse, en particular, cuando un producto terapéutico se usa durante periodos más largos de tiempo (por ejemplo, durante semanas, meses o años), y/o tiene una semivida (preferiblemente expresada como $t_{1/2}$ -beta) en un sujeto humano de al menos 3 días, tal como al menos una semana, y hasta 10 días o más.

Por tanto, de acuerdo con un aspecto específico, la divulgación se refiere a un ISV, proteína, polipéptido, compuesto o molécula como se describe en este documento (o composición farmacéutica del mismo) que está destinado para el tratamiento de una enfermedad crónica en un ser humano, y/o dicho ISV, proteína, polipéptido como se describe en este documento está destinado a estar presente en la circulación del sujeto (es decir, a niveles farmacológicamente activos) al que se administra (es decir, a una dosis terapéuticamente activa) durante al menos un periodo de una semana, preferiblemente al menos dos semanas, tal como al menos un mes; y/o dicho ISV, proteína, polipéptido como se describe en este documento es tal que tiene una semivida (preferiblemente expresada como $t_{1/2}$ -beta) en un sujeto humano de al menos 3 días, tal como al menos una semana, y hasta 10 días o más; y/o dicho ISV, proteína, polipéptido o composición farmacéutica como se describe en este documento está destinado a administrarse a un ser humano como dos o más dosis que se administran durante un periodo de al menos 3 días, tal como al menos una semana, por ejemplo, al menos dos semanas o al menos un mes, o incluso más tiempo (es decir, al menos 3 meses, al menos 6 meses o al menos un año), o incluso administrarse de forma crónica.

Además, como estará claro para los expertos en la materia basándose en la divulgación de este documento, las mejoras en los dominios VH descritos en este documento y los dominios VH mejorados resultantes encontrarán uso particular en proteínas, polipéptidos u otros compuestos o moléculas que están destinados para su administración a sujetos humanos (y, en particular, pacientes) cuya sangre/suero contiene (o se sospecha que contiene) anticuerpos preexistentes del tipo que, de acuerdo con la presente invención, se ha encontrado en muestras obtenidas de pacientes con SLE, es decir, anticuerpos preexistentes que pueden unirse a la región C terminal de un dominio VH incluso en presencia de una prolongación C terminal como se describe en este documento. En particular, las mejoras a los dominios VH descritos en este documento y los dominios VH mejorados resultantes encontrarán uso particular en proteínas, polipéptidos u otros compuestos o moléculas que están destinados a tratar o prevenir enfermedades o trastornos en dichos pacientes. Estos pueden ser cualquier enfermedad o trastorno, pero pueden ser, en particular, una enfermedad o trastorno que provoque y/o esté asociado con la presencia o aparición de dichos anticuerpos preexistentes (siendo un ejemplo SLE, pero se espera que otros trastornos (auto)inmunitarios graves pueden dar lugar también a dichos anticuerpos preexistentes). Esto puede averiguarse fácilmente ensayando muestras obtenidas de la población de pacientes pertinente para la presencia de dichos anticuerpos preexistentes, esencialmente de manera análoga a los ensayos realizados en muestras de pacientes con SLE en la parte experimental a continuación).

Por tanto, de acuerdo con un aspecto específico, la invención se refiere a un ISV, que está destinado para su administración a un sujeto humano cuya sangre contiene anticuerpos preexistentes que pueden unirse a la región C

terminal expuesta de un dominio VH incluso cuando dicho dominio VH contiene una prolongación C terminal como se describe en este documento (o cuando el extremo C terminal del dominio VH está ligado a otra proteína o polipéptido, tal como otro ISV, opcionalmente mediante un conector adecuado).

5 En particular, la divulgación se refiere a un ISV, proteína, polipéptido, compuesto o molécula como se describe en este documento (o una composición farmacéutica del mismo) para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto humano cuya sangre contiene anticuerpos preexistentes que pueden unirse a la región C terminal expuesta de un dominio VH incluso cuando dicho dominio VH contiene una prolongación C terminal como se describe en este documento (o cuando el extremo C terminal del dominio VH está ligado a otra proteína o polipéptido, tal como otro ISV, opcionalmente mediante un conector adecuado). Dicha enfermedad o trastorno puede ser cualquier enfermedad o trastorno, pero puede ser, en particular, una enfermedad o trastorno que da lugar a, provoca o está asociado de otro modo con la presencia de dichos anticuerpos preexistentes en la sangre de dicho paciente, tal como SLE u otra enfermedad autoinmunitaria (grave).

15 Por tanto, de acuerdo con un aspecto específico, la divulgación se refiere a un ISV, proteína, polipéptido, compuesto o molécula como se describe en este documento (o una composición farmacéutica del mismo) para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto humano/paciente, en el que dicha enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno que da lugar a, provoca o está asociado de otro modo con la presencia de anticuerpos preexistentes en la sangre de dicho sujeto humano/paciente que pueden unirse a la región C terminal expuesta de un dominio VH incluso cuando dicho dominio VH contiene una prolongación C terminal como se describe en este documento (o cuando el extremo C terminal del dominio VH está ligado a otra proteína o polipéptido, tal como otro ISV, opcionalmente mediante un conector adecuado). Por ejemplo, dicho ISV, proteína, polipéptido, compuesto o molécula como se describe en este documento (o una composición farmacéutica del mismo) para su uso en el tratamiento de SLE u otra enfermedad autoinmunitaria (grave) en un sujeto humano/paciente.

25 Como estará claro para los expertos en la materia, cuando una proteína, polipéptido, compuesto o molécula está destinado para la prevención o tratamiento de dicha enfermedad o trastorno, contendrá al menos uno (tal como uno, dos, tres o cuatro) dominios, unidades de unión o restos o entidades que son terapéuticamente activos contra la enfermedad o trastorno pertinente (por ejemplo, dirigidos contra una diana o ruta que es terapéuticamente relevante para la enfermedad o trastorno pertinente). De nuevo, dichos dominios de unión o unidades de unión pueden ser, por ejemplo, (otros) ISVD, y de acuerdo con un aspecto pueden ser, en particular, ISVD de la invención. Otro ejemplo general de dicha proteína, polipéptido, compuesto o molécula es una proteína, polipéptido, compuesto o molécula en que dicho uno o más dominios terapéuticos, unidades de unión o restos o entidades pueden no ser ISVD (pero derivan, por ejemplo, de otro armazón), pero que contiene un ISVD de la invención para prolongar la semivida del mismo (tal como una proteína de unión a seroalbúmina como se describe en este documento).

35 En un aspecto adicional, los ISVD de la invención o compuestos de la divulgación (como se describe en este documento) están dirigidos al canal de iones Kv1.3. Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes de dichos ISVD o compuestos se dan en el ejemplo 7, y los ISVD contra Kv1.3 descritos en dicho ejemplo forman aspectos adicionales de la presente invención, siempre que el residuo aminoacídico en la posición 89 sea L y el residuo aminoacídico en la posición 11 sea V.

45 Por ejemplo y sin limitación, un compuesto de la divulgación que esté dirigido a Kv1.3 puede comprender o consistir esencialmente en un solo ISVD y, preferiblemente, Nanobody, de la invención dirigido contra Kv1.3 o puede comprender o consistir esencialmente en al menos dos (tal como dos o tres) ISVD y, preferiblemente, Nanobodies, de la invención dirigidos contra Kv1.3. Cuando dicho polipéptido contiene dos o más ISVD de la invención contra Kv1.3, estos ISVD pueden ser iguales o diferentes, y cuando son diferentes pueden estar dirigidos contra el mismo epítipo en Kv1.3 o subunidad en Kv1.3 o contra diferentes epítipos o subunidades.

50 De nuevo, como se describe en líneas generales en este documento para los compuestos de la divulgación, dichos compuestos pueden contener adecuadamente uno o más conectores, pueden contener una prolongación C terminal (es decir, como se describe adicionalmente en este documento) y también pueden contener una o más unidades de unión o dominios de unión adicionales (u otras secuencias de aminoácidos o restos), tal como un ISVD adicional dirigido contra una diana diferente distinta de Kv1.3. Por ejemplo y sin limitación, los compuestos de la divulgación pueden contener (también) un dominio de unión o unidad de unión que proporciona semivida prolongada, tal como un ISVD contra una proteína sérica tal como seroalbúmina (por ejemplo, un Nanobody contra seroalbúmina humana tal como un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana).

60 En aspectos adicionales, la invención se refiere a colecciones (sintéticas) de secuencias del dominio variable de inmunoglobulina que son como se define por las reivindicaciones (es decir, que contienen los residuos aminoacídicos/mutaciones/sustituciones como se define por las reivindicaciones). Dichas colecciones habitualmente contendrán al menos 100 secuencias diferentes, tal como al menos 1000 secuencias diferentes, en particular, más de 10^5 secuencias diferentes, más en particular más de 10^6 , tal como de 10^8 a 10^{10} o más secuencias diferentes (lo que significa, en su sentido más amplio, con al menos una diferencia de aminoácido entre las secuencias), habitualmente todas con (esencialmente) las mismas secuencias flanqueantes (conteniendo dichas secuencias flanqueantes los

residuos aminoacídicos/mutaciones indicadas en este documento) y diferentes CDR (lo que significa que cada secuencia de la colección tiene al menos "una diferencia de aminoácido" en al menos una de sus CDR en comparación con las otras secuencias de la colección).

5 Las colecciones sintéticas de secuencias del dominio variable individual de inmunoglobulina (por ejemplo, basadas en secuencias de VH humano o secuencias de VHH derivado de camélido) y los métodos de generación/construcción de las mismas (incluyendo colecciones basadas en armazones predeterminadas y/o que contienen uno o más residuos aminoacídicos/mutaciones específicas en las regiones flanqueantes) son bien conocidos en la técnica. Se hace referencia, por ejemplo, a Tanha *et al.*, J. Biol. Chem., Vol. 276, pág. 24774-24780, 2001; Bond *et al.*, J. Mol. Biol. (2003) 332, 643-655; Mandrup *et al.*, PLOS One, octubre 2013, Volumen 8, Número 10, e76834; Goldman *et al.*, Anal. Chem., 2006, 78, 8245-8255; Hussak *et al.*, Protein Engineering, Design & Selection vol. 25 n.º 6 pág. 313-318, 2012; y Chen *et al.*, Methods Mol. Biol., 2009, 525, 81. Las técnicas descritas en este documento (y técnicas similares conocidas *per se*) pueden usarse adecuadamente o adaptarse para generar las colecciones del dominio variable individual de inmunoglobulina de acuerdo con la invención.

15 Los ISVD presentes en dichas colecciones pueden contener adecuadamente cualquier CDR adecuada de cualquier fuente adecuada, tales como CDR obtenidas/generadas partiendo del repertorio inmunitario de un mamífero "sin exposición previa" (tal como una especie de secuencias de camélido o humanas), las CDR obtenidas/generadas partiendo del repertorio inmunitario de un animal (tal como una especie de camélido) que se ha inmunizado adecuadamente con un antígeno; un repertorio de CDR completamente sintético; o un repertorio que se ha obtenido a través de técnicas tal como mutagénesis (por ejemplo, mutagénesis aleatorio o mutagénesis específica de sitio). Dicha colección también puede ser, por ejemplo, una colección que se ha generado en el transcurso de procedimientos de maduración de la afinidad conocidos *per se*.

25 Las regiones flanqueantes de los ISVD presentes en dichas colecciones pueden derivar adecuadamente de cualquier secuencia de partida/armazón adecuado, por ejemplo, basados en un armazón que se ha derivado partiendo de una secuencia VH (tal como una secuencia VH humana) o partiendo de una secuencia de Nanobody (tal como una secuencia VHH o secuencias VH humanizadas). También es posible que una colección contenga ISVD que derivan de dos o más fuentes diferentes o que se basan en dos o más armazones diferentes (por ejemplo, porque la colección se ha obtenido combinando dos o más colecciones obtenidas de diferentes fuentes o basadas en diferentes armazones).

Además, (los ISVD presentes en) las colecciones pueden estar en forma de proteínas o en forma de un ADN o ARN que codifica los ISVD pertinentes. Por ejemplo, las colecciones pueden estar en forma de una colección de expresión adecuada para técnicas de cribado y/o selección y, para este propósito, pueden estar, por ejemplo, en una forma que pueden presentarse usando técnicas de presentación adecuadas tales como una colección de presentación en fagos, una colección de presentación en lavaduras o una colección de presentación en ribosomas.

40 Por tanto, en general, la invención también se refiere a colecciones (como se describe en este documento) que contienen dominios VH de la invención (como se describe adicionalmente en este documento). Preferiblemente, de acuerdo con un aspecto específico de dicha colección, los dominios VH presentes tienen todos las mismas (o esencialmente las mismas) secuencias flanqueantes, pero diferentes secuencias CDR (de nuevo, como se menciona, esto significa que cada uno de los dominios VH individuales de la colección tiene al menos una diferencia de aminoácido en al menos una CDR en comparación con los otros dominios VH de la colección).

45 En un aspecto, dicha colección de la divulgación es una colección de ISVD de la divulgación (como se describe adicionalmente en este documento, incluyendo una colección de ácidos nucleicos adecuados que codifican dichos ISVD) en que:

50 el residuo aminoacídico en la posición 11 es uno de L, V o K; y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 es uno de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 41 es uno de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 es uno de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 es uno de Q o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q; y
 55 el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q;
 en que (i) el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de K o Q; y/o (ii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es T; y/o (iii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de K o Q; y (iv) en cada uno de los casos (i) a (iii), el aminoácido en la posición 11 es preferiblemente V. Opcionalmente, los ISVD presentes en dicha colección también pueden contener una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento para los dominios VH de la invención) y/o contienen adecuadamente una marca adecuada (tal como una marca de histidina).

60 En otro aspecto, dicha colección de la invención es una colección de ISVD de la invención (como se describe adicionalmente en este documento, incluyendo una colección de ácidos nucleicos adecuados que codifican dichos ISVD) en que:

65

el residuo aminoacídico en la posición 11 es V; y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 es uno de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 41 es uno de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición position 89 es uno de L; y
 5 el residuo aminoacídico en la posición 108 es uno de Q o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q;

10 Opcionalmente, los ISVD presentes en dicha colección también pueden contener una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento para los dominios VH de la invención) y/o contienen adecuadamente una marca adecuada (tal como una marca de histidina).

15 Las colecciones de la invención pueden usarse para cualquier propósito adecuado/preterido conocido *per se*. Por ejemplo, pueden usarse, por ejemplo, con propósitos de cribado y/o selección (o como parte de un proceso de cribado y/o selección), pueden usarse para/como parte de propósitos de maduración de la afinidad u otros procesos destinados a producir dominios VH mejorados o, por ejemplo, para barrido con alanina. En la práctica, habitualmente, el tamaño, diseño y otras características de la colección se adaptarán a su uso pretendido, ya que pertenecerán a las habilidades del experto.

20 La invención se describirá ahora adicionalmente mediante los siguientes aspectos, ejemplos y figuras preferidos, no limitantes. Los ISVD descritos en los ejemplos y figuras, en que el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 11 es V como se define por las reivindicaciones son ISVD de la invención.

25 La figura 1 es una tabla que enumera algunas de las posiciones aminoacídicas que se mencionarán específicamente en este documento y su numeración de acuerdo con algunos sistemas de numeración alternativos (tales como Aho e IMGt);

la figura 2 enumera las secuencias mencionadas en este documento;

30 la figura 3 es un diagrama que muestra los datos puntuales obtenidos en el ejemplo 4 cuando se ensayaban 96 muestras de suero para la unión de un Nanobody representativo con una mutación S112K (referencia A + S112K + alanina C terminal, indicado como (2) en la figura 3), en comparación con un Nanobody de referencia sin una mutación S112K (referencia A, SEQ ID NO: 44, indicado como (1) en la figura 3);

la figura 4 es un diagrama que muestra los datos puntuales obtenidos en el ejemplo 4 cuando se ensayaban 129 muestras de suero para la unión de un Nanobody representativo con una mutación V89T (referencia A + L11V + V89T + alanina C terminal, indicado como (2) en la figura 4), en comparación con un Nanobody de referencia sin una mutación V89T (referencia A, SEQ ID NO: 44, indicado como (1) en la figura 4);

35 la figura 5 es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 5 cuando se ensayaban 100 muestras de suero para la unión de Nanobodies representativos con mutaciones V89L, T110K y/o T110Q (referencia A + L11V + V89L + Ala C terminal, indicado como (2) en la figura 5; referencia A + L11V + V89L + T110K + Ala C terminal, indicado como (3) en la figura 5; referencia A + L11V + V89L + T110Q + Ala C terminal, indicado como (4) en la figura (5) y referencia A + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal, indicado como (5) en la figura 5), en comparación con un Nanobody de referencia sin ninguna de estas mutaciones (referencia A, SEQ ID NO: 44, indicado como (1) en la figura 5).

40 La figura 6 es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 6 cuando se ensayaban 98 muestras de suero obtenidas de voluntarios sanos para la unión a construcciones de Nanobody trivalentes representativas. Cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 98 muestras de suero. Leyenda: (1) = referencia X (Nanobody A-35GS-Nanobody A-35GS-Nanobody B); (2) = referencia X + Ala C terminal; (3) = referencia X + L11V + V89L + Ala C terminal; (4) = referencia X + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal; (5) = referencia X + L11V + V89L + T110K + Ala C terminal; (6) = referencia X + L11V + V89L + T110Q + Ala C terminal.

45 La figura 7 es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 6 cuando se ensayaban 30 muestras de suero obtenidas de voluntarios sanos (muestras seleccionadas por los altos valores de anticuerpos preexistentes o la presencia de anticuerpos preexistentes con alto grado de unión incluso en presencia de una prolongación de alanina C terminal) para la unión a construcciones de Nanobody trivalentes representativas. Cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 30 muestras de suero. Leyenda: (1) = referencia X + Ala C terminal; (2) = referencia X + L11V + V89L + Ala C terminal; (4) = referencia X + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal; (4) = referencia X + L11V + V89L + T110K + Ala C terminal.

50 La figura 8 es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 6 cuando se ensayaban 98 muestras de suero obtenidas de voluntarios sanos para la unión a construcciones de Nanobody bivalentes representativas. Cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 30 muestras de suero. Leyenda: (1) = referencia Y (Nanobody A-35GS-Nanobody B); (2) = referencia Y + Ala C terminal; (3) = referencia Y + L11V + V89L + Ala C terminal; (4) = referencia Y + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal; (5) = referencia Y + L11V + V89L + T110K + Ala C terminal; (6) = referencia Y + L11V + V89L + T110Q + Ala C terminal;

55 las figuras 9A y 9B muestran ejemplos preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies monovalentes de la invención (figura 9A) y compuestos de la invención de semivida prolongada biespecíficos trivalentes (figura 9B) contra el canal de iones Kv1.3; y la figura 9C enumera algunas CDR preferidas (clasificación de acuerdo con Kabat y Abm, respectivamente) para ISVD contra Kv1.3.

La figura 10 es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 7 cuando se ensayaban 47 muestras de suero de sujetos humanos diabéticos para la unión a compuestos de la invención de semivida prolongada biespecíficos trivalentes representativos contra Kv1.3. Cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 47 muestras de suero. Las SEQ ID NO se refieren a las secuencias pertinentes enumeradas en la figura 9;

5 la figura 11 es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 7 cuando se ensayaban 90 muestras de suero de voluntarios sanos para la unión a compuestos de la invención de semivida prolongada biespecíficos trivalentes representativos contra Kv1.3. Cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 47 muestras de suero. Las SEQ ID NO se refieren a las secuencias pertinentes enumeradas en la figura 9.

10 Las figuras 12A y 12B enumeran las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra IL-23 que se basan en las secuencias de referencia indicadas. Véase también el ejemplo 8;

15 la figura 13 enumera las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra OX40-L que se basan en la secuencia de referencia indicada. Véase también el ejemplo 9;

la figura 14 enumera las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra IgE que se basan en la secuencia de referencia indicada. Véase también el ejemplo 10;

20 las figuras 15A y 15B enumeran las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra CXCR-4 que se basan en las secuencias de referencia indicadas. Véase también el ejemplo 11;

las figuras 16A y 16B enumeran las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra HER-3 que se basan en las secuencias de referencia indicadas. Véase también el ejemplo 12;

25 las figuras 17A y 17B enumeran las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra TNF que se basan en las secuencias de referencia indicadas. Véanse también los ejemplos 13 y 14;

30 las figuras 18A y 18B enumeran las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra c-Met que se basan en las secuencias de referencia indicadas. Véase también el ejemplo 15;

la figura 19 enumera las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra RANK-L que se basan en la secuencia de referencia indicada. Véase también el ejemplo 16;

35 las figuras 20A a 20C enumeran las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra CXCR-7 que se basan en las secuencias de referencia indicadas. Véase también el ejemplo 17;

las figuras 21A y 21B enumeran las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra A-beta que se basan en las secuencias de referencia indicadas. Véase también el ejemplo 18;

40 la figura 22 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de compuestos de la invención contra IL-23;

la figura 23 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de compuestos de la invención contra OX40-L;

45 la figura 24 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de compuestos de la invención contra IgE;

la figura 25 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de compuestos de la invención contra CXCR-4;

50 la figura 26 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de compuestos de la invención contra HER-3;

la figura 27 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de compuestos de la invención contra TNF;

las figuras 28A y 28B proporcionan las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de compuestos de la invención contra c-Met;

55 la figura 29 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de compuestos de la invención contra RANK-L;

la figura 30 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de compuestos de la invención contra A-beta;

60 la figura 31A es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 19 cuando se ensayaban 92 muestras de suero de voluntarios sanos para la unión a compuestos de la invención de semivida prolongada biespecíficos trivalentes representativos contra A-beta. Cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 92 muestras de suero. Los números de referencia son como se enumeran en la tabla CC-1. Asimismo, la figura 30B es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 19 cuando se ensayaban 92 muestras de suero obtenidas de voluntarios sanos para la unión a los Nanobodies C

65 terminales (monovalentes) que están presentes en las construcciones ensayadas en la figura 31A. Cada punto

representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 92 muestras de suero. Los números de referencia son como se enumeran en la tabla CC-2.

Parte experimental

Las muestras humanas usadas en la parte experimental a continuación se obtuvieron de fuentes comerciales o de voluntarios sanos (después de obtener todos los consentimientos y autorizaciones necesarios) y se usaron de acuerdo con los requisitos legales y normativos aplicables (incluyendo, aunque sin limitación, los que se refieren al secreto médico y privacidad del paciente).

En los ejemplos a continuación, se determinó la unión de anticuerpos preexistentes que están presentes en las muestras usadas (es decir, de voluntarios sanos, pacientes con artritis reumatoide (RA) y pacientes con SLE) a los Nanobodies ensayados, usando ProteOn de la siguiente manera: Se evaluó la unión de anticuerpos preexistentes sobre Nanobodies capturados en seroalbúmina humana (HSA) usando el ProteOn XPR36 (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Se usó PBS/Tween (solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4, Tween20 al 0,005 %) como tampón de migración y los experimentos se realizaron a 25 °C. Los carriles de ligando de un ProteOn GLC Sensor Chip se activaron con EDC/NHS (caudal 30 µl/min) y HSA se inyectó a 10 µg/ml en tampón acetato ProteOn pH 4,5 (caudal 100 µl/min) para hacer que los niveles de inmovilización fueran de aproximadamente 3200 UR. Después de la inmovilización, las superficies se desactivaron con etanolamina HCl (caudal 30 µl/min). Los Nanobodies se inyectaron durante 2 minutos a 45 µl/min sobre la superficie de HSA para hacer que el nivel de captura de Nanobody fuera de aproximadamente 200 UR. Las muestras que contenían anticuerpos preexistentes se centrifugaron durante 2 minutos a 14 000 rpm y el sobrenadante se diluyó 1:10 en PBS-Tween20 (0,005 %) antes de inyectarlo durante 2 minutos a 45 µl/min seguido de una etapa posterior de disociación de 400 segundos. Después de cada ciclo (es decir, antes de una nueva etapa de captura de Nanobody e inyección de muestra de sangre) las superficies de HSA se regeneraron con una inyección de 2 minutos de HCl (100 mM) a 45 µl/min. El procesamiento del sensograma y el análisis de los datos se realizaron con ProteOn Manager 3.1.0 (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Los sensogramas que mostraban unión a anticuerpo preexistente se obtuvieron después de una doble referencia sustrayendo 1) la disociación de Nanobody-HSA y 2) la unión no específica al carril de ligando de referencia. Los niveles de unión de anticuerpos preexistentes se determinaron estableciendo puntos de registro a los 125 segundos (5 segundos después de la finalización de la asociación). El porcentaje de reducción en la unión al anticuerpo preexistente se calculó con respecto a los niveles de unión a los 125 segundos de un Nanobody de referencia.

Ejemplo 1: La mutación S112K inhibe la unión de anticuerpos preexistentes

La influencia de una sustitución en la posición 112 sobre la unión de anticuerpos preexistentes en muestras humanas a Nanobodies se determinó y comparó con la influencia de una prolongación de alanina C terminal como se describe en el documento WO 12/175741.

Dos compuestos de referencia (referencia A sin una prolongación de alanina C terminal y referencia B con una prolongación de alanina C terminal) y variantes de estos compuestos de referencia con diferentes mutaciones en la posición 112 se ensayaron contra suero obtenidos de seis pacientes con RA diferentes y ocho sueros obtenidos de diferentes sujetos humanos sanos. La unión de anticuerpos preexistentes en las muestras a los Nanobodies ensayados se midió en ProteOn de acuerdo con el protocolo general resumido anteriormente. Los resultados se muestran en la tabla A a continuación.

Como puede observarse, de las mutaciones en la posición 112 que se ensayaron, la mutación S112K dio una reducción de la unión de los anticuerpos preexistentes que estaban presentes en los sueros ensayados que era comparable a la de la prolongación de alanina C terminal (incluso sin estar presente la prolongación de alanina C terminal en la variante S112K). Se obtuvieron resultados similares con tres muestras de plasma humano (datos no mostrados).

Tabla A: comparación de mutaciones en la posición 112 con una prolongación de alanina C terminal sobre la unión de anticuerpos preexistentes presentes en sueros de pacientes con RA y voluntarios humanos

	sueros de RA						sueros de seres humanos sanos							
Promedio de unión sobre la referencia A (UR)														
Referencia A	75	96	44	11	117	141	242	81	121	179	93	92	91	92
Inhibición en comparación con el promedio de unión sobre la referencia A (%)														
Referencia A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Referencia B	70	90	100	88	84	97	53	78	83	93	93	81	86	86
Referencia A (S112E)	51	67	63	65	66	84	31	82	72	59	73	100	74	70

	sueros de RA							sueros de seres humanos sanos						
Promedio de unión sobre la referencia A (UR)														
Referencia A (S112F)	75	51	85	100	79	39	56	86	69	60	78	93	76	79
Referencia A (S112K)	88	88	94	100	94	100	86	93	87	87	95	100	84	91
Referencia A (S112L)	69	45	63	54	50	81	37	74	59	42	75	97	68	83

Ejemplo 2: Influencia de la mutación S112K sobre la unión de anticuerpos preexistentes que están presentes en muestras de SLE humanas

5 Las mismas variantes de Nanobody usadas en el ejemplo 1 se ensayaron para la unión por anticuerpos preexistentes de 7 muestras de suero obtenidas de pacientes que se confirmó que eran positivos para lupus eritematoso diseminado (SLE). Para su comparación, se incluyeron muestras de plasma de dos voluntarios humanos sanos.

10 La unión de anticuerpos preexistentes en las muestras a los Nanobodies ensayados se midió en ProteOn de acuerdo con el protocolo general resumido anteriormente. Los resultados se muestran en la tabla B a continuación.

15 Como puede observarse de una comparación de los datos de unión para la referencia A y la referencia B y los Nanobodies de la divulgación, las muestras obtenidas de algunos de los pacientes con SLE parecen contener determinados anticuerpos preexistentes que aún pueden unirse a Nanobodies incluso en presencia de un residuo de alanina C terminal (el residuo de alanina C terminal evitaba/eliminaba esencialmente (de forma parcial o esencialmente de forma parcial) toda unión de los anticuerpos preexistentes que estaban presentes en las muestras de plasma de voluntarios sanos).

20 Puede observarse además que la unión de estos anticuerpos preexistentes de muestras de SLE podía reducirse enormemente por mutaciones en las posiciones 11 y 112 (y en el caso de la posición 112, en particular S112K).

Tabla B: comparación de mutaciones en las posiciones 11 y 112 con una prolongación de alanina C terminal sobre la unión de anticuerpos preexistentes presentes en sueros de pacientes con SLE

	Muestras de suero obtenidas de pacientes con SLE							Muestras de plasma obtenidas de voluntarios sanos						
Promedio de unión sobre la referencia A (UR)														
Referencia A	45	61	38	40	43	20	69	128						171
Inhibición en comparación con la unión sobre la referencia A (%)														
Referencia B				20	16	13	45	53	86	101	95			90
Referencia A (L11E)				63	88	117	61	87	88	92	68			21
Referencia A (L11K)				87	97	107	54	106	79	102	100			61
Referencia A (L11V)				68	84	49	56	95	91	21	23			6
Referencia A (L11Y)				27	71	111	37	84	74	72	13			3
Referencia A (S112E)				13	56	91	77	74	91	94	84			22
Referencia A (S112F)				-6	18	26	-13	62	69	117	74			43
Referencia A (S112K)				71	77	105	80	116	86	120	87			62
Referencia A (S112L)				-36	36	48	-24	123	19	84	91			3

25 **Ejemplo 3: Influencia de mutaciones combinadas de la región flanqueante y prolongaciones C terminales sobre la unión de anticuerpos preexistentes que están presentes en muestras de SLE humanas**

30 Cuatro Nanobodies diferentes (con mutaciones específicas en la región flanqueante y con o sin prolongación de alanina C terminal) se ensayaron para la unión de anticuerpos preexistentes de 5 muestras de suero obtenidas de pacientes que se confirmó que eran positivos para lupus eritematoso diseminado (SLE). Para su comparación, se incluyó una muestra de plasma de un voluntario humano sano.

La unión de anticuerpos preexistentes en las muestras a los Nanobodies ensayados se midió en ProteOn de acuerdo con el protocolo general resumido anteriormente. Los resultados se muestran en las tablas C y D a continuación.

5 Como puede observarse de una comparación de los datos de unión para la referencia A y la referencia B, las muestras obtenidas de pacientes con SLE parecen contener determinados anticuerpos preexistentes que aún pueden unirse a Nanobodies incluso en presencia de un residuo de alanina C terminal (el residuo de alanina C terminal evitaba/eliminaba esencialmente toda unión de los anticuerpos preexistentes que estaban presentes en las muestras de plasma del voluntario sano).

10 Puede observarse además que la unión de estos anticuerpos preexistentes de muestras de SLE podía reducirse enormemente por mutaciones en las posiciones 11 y 112 (y en el caso de la posición 112, en particular S112K).

Ejemplo 4: Influencia de una mutación V89T sobre la unión de anticuerpos preexistentes en muestras de pacientes con SLE

15 Como se describe en este documento, las muestras obtenidas de determinados pacientes con SLE parecen contener anticuerpos/factores preexistentes que pueden unirse al extremo C terminal expuesto de un dominio VH, incluso cuando está presente una prolongación C terminal. Se investigó si una mutación V89T podía reducir o evitar/eliminar dicha unión, con o sin la presencia de una prolongación C terminal. Los resultados también se muestran en las tablas C y E a continuación.

20 Como puede observarse, una mutación V89T podría evitar/eliminar esencialmente la unión de anticuerpos preexistentes que están presentes en muestras obtenidas de pacientes con SLE, a un grado similar que una mutación S112K. Sin embargo, como puede observarse de la comparación de los datos dados en las tablas C y E para Nanobodies con una mutación V89T sin una prolongación C terminal con Nanobodies similares con una mutación S112K y sin una prolongación C terminal, que tienen una mutación en la posición 112 en un Nanobody sin una prolongación C terminal en general reducen la unión de anticuerpos preexistentes en muestras de un voluntario sano a un grado mayor que una mutación V89T (es decir, un 100 %, 85 % y 64 % de Nanobodies S112K frente a un 9 %, 11 % y 16 % para Nanobodies V89T, respectivamente). Por esta razón, el uso de una mutación en la posición 112 (y en particular S112K o S112K) a menudo será preferido sobre el uso de una mutación en la posición 89 (tal como V89T).

35 Sin embargo, como puede observarse también de los datos de las tablas C y E, añadir una alanina C terminal a un Nanobody V89T evitaba/eliminaba completamente la unión de anticuerpos preexistentes en una muestra obtenida de voluntarios sanos y, por esta razón, una combinación de una mutación V89T y una prolongación C terminal como se describe en este documento, habitualmente será preferida (es decir, sobre el uso de V89T sin prolongación C terminal) si el Nanobody o dominio VH V89T tiene, o se pretende que tenga, una región C terminal expuesta en la proteína o polipéptido en que estará presente (por ejemplo, porque forma el extremo C terminal del mismo).

Tabla C: Influencia de diferentes mutaciones de unión por anticuerpos preexistentes en muestras obtenidas de pacientes con SLE y voluntarios humanos

	Mutación o mutaciones			Muestras obtenidas de pacientes con SLE						Muestra obtenida de voluntario sano	
	L11K	L11V	V89T	S112K	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41		NB13025-14
Promedio de unión a referencia A											
Promedio de unión para referencia A						38	66	30	41	45	175
Inhibición comparada con el promedio de unión a referencia A capturada en HSA (%)											
Referencia A + V89T, sin prolongación C terminal		X	X			100	98	100	100	98	9
Referencia A + V89T + alanina C terminal		X	X		X	97	98	100	98	100	100
Referencia A + S112K, sin prolongación C terminal	X					100	100	100	100	98	100
Referencia A + S112K + alanina C terminal (*)	X				X	100	100	100	99	99	100

(*) Nota: este Nanobody también se usó para generar los datos mostrados en la figura 3 y la tabla F (véase a continuación)

Tabla D: Influencia de diferentes mutaciones de unión por anticuerpos preexistentes en muestras obtenidas de pacientes con SLE y voluntarios humanos

	Mutación				Muestras obtenidas de pacientes con SLE					Muestra obtenida de voluntario sano
	L11V	V89L	S112Q	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	004-030-ABL-02
Promedio de unión a referencia A					ND	71	51	ND	41	180
Promedio de unión para referencia A										
Inhibición comparada con el promedio de unión a referencia A capturada en HSA (%)										
Referencia A + V89L + S112Q + alanina C terminal		x	x	x	ND	100	100	ND	100	97
Referencia A + L11V + S112Q + alanina C terminal	x		x	x	ND	100	100	ND	100	99
Referencia A + S112Q + alanina C terminal			x	x	ND	92	85	ND	94	100

Tabla E: Influencia de diferentes mutaciones sobre la unión por anticuerpos preexistentes en muestras de pacientes con SLE y voluntarios humanos

	Mutación o mutaciones					Muestras obtenidas de pacientes con SLE					Muestra obtenida de voluntario sano	
	L11V	V89L	V89T	S112K	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14		
Promedio de unión a referencia A												
Referencia A						28	44	26	33	30		151
Inhibición comparada con el promedio de unión a referencia A capturada en HSA (%)												
Referencia A + V89L, sin prolongación C terminal		x				77	64	53	63	41		35
Referencia A + V89L + alanina C terminal		x			x	35	27	63	42	46		83
Referencia A + V89T, sin prolongación C terminal			x			68	12	84	100	71		11
Referencia A + V89T + alanina C terminal			x		x	46	35	71	100	97		99
Referencia A + V89T + L11V, sin prolongación C terminal	x		x			100	97	100	100	100		16
Referencia A + V89T + L11V + alanina C terminal (*)	x		x		x	100	100	100	100	100		67
Referencia A + S112K + V89L, sin prolongación C terminal		x		x		100	100	100	100	100		85
Referencia A + S112K + V89L + alanina C terminal		x		x	x	100	100	100	100	100		100
Referencia A + S112K + L11V, sin prolongación C terminal	x			x		100	100	100	100	100		64
Referencia A + S112K + L11V + alanina C terminal	x			x	x	100	100	100	100	100		100

(*) Nota: este Nanobody también se usó para generar los datos mostrados en la figura 4 y tabla G (véase a continuación)

5 Para confirmar que los resultados/hallazgos de la tabla anterior son ampliamente aplicables, se ensayaron Nanobodies representativos con mutaciones S112K y/o V89T se ensayaron contra un panel de ensayo de 96 (S112K) y 129 (V89T) muestras de suero humanas. La unión se determinó en ProteOn usando el protocolo expuesto anteriormente.

Los resultados se resumen en la figura 3 y la tabla F (Nanobody representativo con una mutación S112K) y la figura 4 y la tabla G (Nanobody representativo con una mutación V89T).

En la figura 3, un Nanobody con una mutación S112K (referencia A + S112K + alanina C terminal, véase la tabla C anterior) se comparó con un Nanobody de referencia (referencia A; SEQ ID NO:44). El Nanobody con la mutación S112K y la referencia A se ensayaron ambos contra cada una de las muestras de suero, y se determinó el nivel de unión a los 125 segundos (UR). Los datos entonces se representaron en la figura 3, representando cada punto la unión medida en una muestra para la referencia A (indicado como (1) en la figura 3) o para la mutación S112K (indicado como (2) en la figura 3). La línea de puntos indica un nivel de unión medido de 20 UR.

Los mismos datos también se representan numéricamente en la tabla F, que menciona, para la referencia A y el mutante S112K, respectivamente, el número total de muestras ensayadas que dieron un nivel de unión a los 125 segundos de más de 20 UR, menos de 20 UR (es decir, entre 0 y 20 UR) y menos de 10 UR.

Como puede observarse de los datos representados en la figura 3 y como se muestra en la tabla F, para la referencia A, más de la mitad de las 96 muestras ensayadas dieron un nivel de unión de más de 20 UR (en algunos casos, tan alto como 150-200 UR), lo que indica que los anticuerpos preexistentes presentes en la muestra se estaban uniendo a la referencia A. Por comparación, para el mutante S112K, ninguna muestra dio un nivel de unión de más de 20 UR (y la mayoría de menos de 10 UR), lo que indica que la mutación S112K podía esencialmente reducir/evitar la unión de los anticuerpos preexistentes en la totalidad de 96 muestras ensayadas.

Un diagrama similar y datos similares se muestran en la figura 4 y la tabla G, respectivamente, para un Nanobody representativo con una mutación V89T (referencia A + L11V + V89T + alanina C terminal; véase la tabla E anterior), ensayado contra 129 muestras de suero y de nuevo en comparación con la referencia A (indicado por (1) en la figura 4; el mutante V89T se indica por (2) en la figura 4). De nuevo, del diagrama de la figura 4 y los datos de la tabla G, puede observarse que con unas pocas excepciones (es decir, menos de un 10 % de las muestras ensayadas, que entonces cada una daba un valor de unión absoluto después de 125 segundos de aproximadamente 100 UR o menos), la mutación V89T podía reducir/evitar la unión de los anticuerpos preexistentes en la mayoría de las 129 muestras ensayadas, mientras que la referencia sin la mutación V89T se unía por anticuerpos preexistentes en la mayoría de las muestras ensayadas.

Tabla F: ensayo de Nanobody representativo con mutación S112K contra 96 muestras de suero.

Nanobody ensayado	Nivel de unión a los 125 segundos < 10 UR	Nivel de unión a los 125 segundos < 20 UR	Nivel de unión a los 125 segundos > 20 UR
Referencia A	34	41	55
Referencia A + S112K + alanina C terminal	92	96	0

Tabla G: ensayo de mutantes de Nanobody con mutaciones V89L y/o T100K/Q contra 129 muestras de suero.

Nanobody ensayado	Nivel de unión a los 125 segundos < 10 UR	Nivel de unión a los 125 segundos < 20 UR	Nivel de unión a los 125 segundos > 20 UR
Referencia A	27	40	89
Referencia A + L11V + V89T + alanina C terminal	110	119	10

Ejemplo 5: Influencia de una mutación V89L combinada con una mutación T110K o T110Q sobre la unión de anticuerpos preexistentes en muestras de pacientes con SLE

Como se describe en este documento, las muestras obtenidas de determinados pacientes con SLE parecen contener anticuerpos/factores preexistentes que pueden unirse al extremo C terminal expuesto de un dominio VH, incluso cuando está presente una prolongación C terminal. Se investigó si una mutación V89L y/o una T110Q o T110K (o una combinación de las mismas) podía reducir o evitar/eliminar dicha unión, con o sin la presencia de una prolongación C terminal. Los resultados también se muestran en las tablas H y I, que presentan los datos de dos experimentos diferentes (la tabla D anterior también muestra datos para una mutación S112Q de la divulgación combinada con una mutación V89L). Los Nanobodies usados en la tabla I también se usaron en generar los datos mostrados en la figura 5 y la tabla J.

Tabla H: Influencia de diferentes mutaciones sobre la unión por anticuerpos preexistentes en muestras de pacientes con SLE y voluntarios humanos

	Mutación o mutaciones					Muestras obtenidas de pacientes con SLE					Muestra de voluntario sano	
	L11V	V89L	T110K	T110Q	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14		
Promedio de unión a referencia A												
Referencia A						28	44	26	33	30		151
Inhibición comparada con el promedio de unión a referencia A capturada en HSA (%)												
Referencia A + V89L, sin prolongación C terminal		x				77	64	53	63	41		35
Referencia A + V89L + alanina C terminal		x			x	35	27	63	42	46		83
Referencia A + L11V + V89L, sin prolongación C terminal	x					100	100	8	95	100		29
Referencia A + L11V + V89L + alanina C terminal (*)	x				x	94	70	100	78	100		89
Referencia A + V89L + T110K, sin prolongación C terminal		x	x			100	77	100	100	100		65
Referencia A + V89L + T110K, alanina C terminal		x	x		x	96	70	100	100	100		100
Referencia A + L11V + T110K, sin prolongación C terminal	x		x			100	0	100	100	100		43
Referencia A + L11V + T110K + alanina C terminal	x		x		x	96	0	100	100	100		99

(*) Este Nanobody también se usó en la generación de los datos mostrados en la figura 5 y tabla J

Tabla 1: Influencia de diferentes mutaciones sobre la unión por anticuerpos preexistentes en muestras de pacientes con SLE y voluntarios humanos

	Mutación o mutaciones						Muestras obtenidas de pacientes con SLE					
	L11V	T87A	V89L	T110K	T110Q	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	
Promedio de unión a referencia A							50	72	55	56	58	
Referencia A												
Inhibición comparada con el promedio de unión a referencia A capturada en HSA (%)												
Referencia A + L11V + V89L + alanina C terminal	x		x			x	100	100	98	100	99	
Referencia A + L11V + V89L + T110K + alanina C terminal	x		x	x		x	100	81	98	99	98	
Referencia A + L11V + V89L + T110Q + alanina C terminal	x		x		x	x	100	100	87	98	81	
Referencia A + L11V + T87A + V89L + alanina C terminal	x	x	x			x	100	100	100	100	100	

5 Para confirmar que los resultados/hallazgos de la tabla anterior son ampliamente aplicables, se ensayaron de nuevo Nanobodies representativos con mutaciones V89L, T110K y/o T110Q contra un panel de 99 muestras de suero humanas. Se obtuvieron de nuevo datos de unión y se representaron como se indica en el ejemplo 4 para los resultados y los datos mostrados en las figuras 3 y 4 y las tablas F y G.

Los Nanobodies ensayados fueron (los números corresponden a la numeración usada en la figura 5): (1) referencia A; (2) referencia A + L11V + V89L + Ala C terminal; (3) referencia A + L11V + V89L + T110K + Ala C terminal; (4)

referencia A + L11V + V89L + T110Q + Ala C terminal; (5) referencia A + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal. Los resultados se muestran en la figura 5 y la tabla I.

5 Como puede observarse, introducir las mutaciones ensayadas redujeron enormemente de nuevo el número de muestras en que los anticuerpos preexistentes podían unirse al Nanobody ensayado. También puede observarse que, para el Nanobody (2) de la figura 5 (referencia A + L11V + V89L + Ala C terminal), aún algunas de las muestras mostraban unión de anticuerpos preexistentes después de 125 segundos a niveles de más de 20 UR (pero ya mucho menos de 100 UR). Sin embargo, cuando la mutación V89L se combinó con una mutación T110K (Nanobody (3)) o una mutación T100Q (Nanobody (4)), entonces esencialmente la totalidad de las 99 muestras ensayadas mostraban un nivel de unión de menos de 20 UR (y, de hecho, menos de 10 UR, véase la tabla J).

Tabla J: ensayo de Nanobodies representativos con mutaciones V89L, T110K y/o T110Q contra 99 muestras de suero.

Nanobody ensayado	Nivel de unión a los 125 segundos < 10 UR	Nivel de unión a los 125 segundos < 20 UR	Nivel de unión a los 125 segundos > 20 UR
Referencia A	52	64	35
Referencia A + L11V + V89L + Ala C terminal	94	95	4
Referencia A + L11V + V89L + T110K + Ala C terminal	99	99	0
Referencia A + L11V + V89L + T110Q + Ala C terminal	99	99	0
Referencia A + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal	99	99	0

15 **Ejemplo 6: Ensayo de construcciones multivalentes para la unión de anticuerpos preexistentes**

Se prepararon construcciones multivalentes basadas en los siguientes Nanobodies:

Nanobody A (dirigido contra una diana terapéutica):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAIT

RSGVRSQVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCAASAI

20 GSGALRRFEYDYSQGTLVTVSS (SEQ ID NO:92)

Nanobody B (dirigido contra seroalbúmina):

EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG

SGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSS

QGTLVTVSS (SEQ ID NO:93)

Nanobody C (dirigido contra una diana terapéutica):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITG

GSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDT

25 WGQGLVTVSS (SEQ ID NO:94)

Las construcciones preparadas se enumeran en la tabla K a continuación (con, en cada caso, la una o más sustituciones introducidas en el Nanobody pertinente (si las hay) mencionadas entre paréntesis. "HIS6" se refiere a una marca de his N terminal de 6 residuos de histidina, y "-Ala" indica una prolongación C terminal de 1 residuo de alanina).

Tabla K: construcciones multivalentes ensayadas

HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, S112K)-35GS-Nanobody B-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, S112K)-35GS-Nanobody B(L11V, S112K)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D)-35GS-Nanobody B
HIS6-Nanobody A(E1D)-35GS-Nanobody B-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, S112K)-35GS-Nanobody B(L11V, S112K)
HIS6-Nanobody A(E1D, S112K)-35GS-Nanobody B(S112K)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, S112Q)-35GS-Nanobody B(S112Q)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, V89L, S112K)-35GS-Nanobody B(V89L, S112K)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, S112Q)-35GS-Nanobody B(L11V, S112Q)-Ala
HIS6-Nanobody B(E1D)-35GS-Nanobody A
HIS6-Nanobody B(E1D)-35GS-Nanobody A-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D)-35GS-Nanobody B(L11V, S112K)-Ala
HIS6-Nanobody B(E1D, L11V, S112K)-35GS-Nanobody A-Ala
HIS6-Nanobody B(E1D)-35GS-Nanobody A(L11V, S112K)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, V89L, S112Q)-35GS-Nanobody B(V89L, S112Q)-Ala
HIS6-Nanobody B(E1D, L11V, S112K)-35GS-Nanobody A(L11V, S112K)-Ala
HIS6-Nanobody B(S112K)-Ala
Nanobody B(L11V, S112K)-Ala
Nanobody B(L11V, S112Q)-Ala
Nanobody B(S112Q)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, S112K)-35GS-Nanobody A(S112K)-35GS-Nanobody B(S112K)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, S112Q)-35GS-Nanobody A(S112Q)-35GS-Nanobody B(S112Q)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, S112K)-35GS-Nanobody A(L11V, S112K)-35GS-Nanobody B(L11V, S112K)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, V89L, S112K)-35GS-Nanobody A(V89L, S112K)-35GS-Nanobody B(V89L, S112K)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D)-35GS-Nanobody A-35GS-Nanobody B
HIS6-Nanobody A(E1D)-35GS-Nanobody A-35GS-Nanobody B-Ala
Nanobody C(E1D)-9GS-AlaLB11-9GS-Nanobody C
HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, S112K)-35GS-Nanobody A(L11V, S112K)-35GS-Nanobody B-Ala

ES 2 815 572 T3

HIS6-Nanobody C(E1D, L11V, S112K)-9GS-Nanobody B(L11V, S112K)-9GS-Nanobody C(L11V, S112K)-Ala
Nanobody C(E1D)-9GS-AlaLB11-9GS-Nanobody C-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, S112Q)-35GS-Nanobody A(L11V, S112Q)-35GS-Nanobody B(L11V, S112Q)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, V89L, S112Q)-35GS-Nanobody A(V89L, S112Q)-35GS-Nanobody B(V89L, S112Q)-Ala
HIS6-Nanobody C(E1D, S112K)-9GS-Nanobody B(S112K)-9GS-Nanobody C(S112K)-Ala
HIS6-Nanobody C(E1D, S112Q)-9GS-Nanobody B(S112Q)-9GS-Nanobody C(S112Q)-Ala
HIS6-Nanobody C(E1D, L11V, S112Q)-9GS-Nanobody B(L11V, S112Q)-9GS-Nanobody C(L11V, S112Q)-Ala
HIS6-Nanobody C(E1D, V89L, S112K)-9GS-Nanobody B(V89L, S112K)-9GS-Nanobody C(V89L, S112K)-Ala
HIS6-Nanobody C(E1D, V89L, S112Q)-9GS-Nanobody B(V89L, S112Q)-9GS-Nanobody C(V89L, S112Q)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, A14P, R39Q, K83R, V89L, T91Y, Q108L)-35GS-Nanobody B(L11V, R30S, E44G, P45L, K83R, V89L, Q108L)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, A14P, R39Q, K83R, T87A, V89L, T91Y, Q108L)-35GS-Nanobody B(L11V, R30S, E44G, P45L, K83R, T87A, V89L, Q108L)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, A14P, R39Q, K83R, V89L, T91Y, Q108L, T110Q)-35GS-Nanobody B(L11V, R30S, E44G, P45L, K83R, V89L, Q108L, T110Q)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, A14P, R39Q, K83R, V89L, T91Y, Q108L, T110K)-35GS-Nanobody B(L11V, R30S, E44G, P45L, K83R, V89L, Q108L, T110K)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, A14P, R39Q, K83R, V89L, T91Y, Q108L)-35GS-Nanobody A(E1D, L11V, A14P, R39Q, K83R, V89L, T91Y, Q108L)-35GS-Nanobody B(L11V, R30S, E44G, P45L, K83R, V89L, Q108L)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, A14P, R39Q, K83R, T87A, V89L, T91Y, Q108L)-35GS-Nanobody A(E1D, L11V, A14P, R39Q, K83R, T87A, V89L, T91Y, Q108L)-35GS-Nanobody B(L11V, R30S, E44G, P45L, K83R, T87A, V89L, Q108L)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, A14P, R39Q, K83R, V89L, T91Y, Q108L, T110Q)-35GS-Nanobody A(E1D, L11V, A14P, R39Q, K83R, V89L, T91Y, Q108L, T110Q)-35GS-Nanobody B(L11V, R30S, E44G, P45L, K83R, V89L, Q108L, T110Q)-Ala
HIS6-Nanobody A(E1D, L11V, A14P, R39Q, K83R, V89L, T91Y, Q108L, T110K)-35GS-Nanobody A(E1D, L11V, A14P, R39Q, K83R, V89L, T91Y, Q108L, T110K)-35GS-Nanobody B(L11V, R30S, E44G, P45L, K83R, V89L, Q108L, T110K)-Ala

Las construcciones multivalentes representativas se ensayaron para la unión por anticuerpos preexistentes que están presentes en una muestra de sangre o suero obtenida de pacientes con SLE y voluntarios sanos. Ambas se determinaron usando ProteOn, esencialmente como se describe anteriormente.

5 Las construcciones representativas ensayadas se enumeran en las tablas L (construcciones trivalentes) y M (construcciones bivalentes), y los resultados se muestran en las figuras 6-8 y las tablas N-Q. Las construcciones trivalentes ensayadas se derivaron de la construcción de referencia Nanobody A-35GS-Nanobody A-35GS-Nanobody B ("referencia X") y las construcciones bivalentes se derivaron de la construcción de referencia Nanobody A-35GS-Nanobody B ("referencia X"). Todas las construcciones (excepto las construcciones de referencia) tenían, cuando se

10

indica, un residuo de alanina C terminal así como, en cada uno de los elementos básicos "Nanobody A" y "Nanobody B", las mutaciones indicadas.

Tabla L: Construcciones trivalentes ensayadas

Construcciones trivalentes Las construcciones (excepto las construcciones de referencia) tenían, cuando se indica, un residuo de alanina C terminal, así como, en cada uno de los elementos básicos, las mutaciones indicadas.	Mutación o mutaciones					
	L11V	T87A	V89L	T110K	T110Q	114A
Referencia X (= Nanobody A-35GS-Nanobody A-35GS-Nanobody B)						
Referencia X + Ala C terminal						x
Referencia X + L11V + V89L + Ala C terminal	x		x			x
Referencia X + L11V + V89L + T110K+ Ala C terminal	x		x	x		x
Referencia X + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal	x	x	x			x
Referencia X + L11V + V89L + T110Q + Ala C terminal	x		x		x	x

Tabla M: Construcciones bivalentes ensayadas

Construcciones bivalentes Las construcciones (excepto las construcciones de referencia) tenían, cuando se indica, un residuo de alanina C terminal, así como, en cada uno de los elementos básicos, las mutaciones indicadas.	Mutación o mutaciones					
	L11V	T87A	V89L	T110K	T110Q	114A
Reference Y (= Nanobody A-35GS- Nanobody B)						
Reference Y + C-terminal Ala						x
Reference Y + LI IV + V89L + C-terminal Ala	x		x			x
Reference Y + LI IV + V89L + T110K+ C-terminal Ala	x		x	x		x
Reference Y + LI IV + T87A+ V89L + C-terminal Ala	x	x	x			x
Reference Y + LI IV + V89L + T110Q+ C-terminal Ala	x		x		x	x

5

Tabla N: resultados de ensayo de construcciones trivalentes para la unión por anticuerpos preexistentes presentes en 98 muestras de suero obtenidas de voluntarios humanos sanos. Los resultados también se representan en la figura 6 como una diagrama en que cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 98 muestras de suero.

10

Nanobody ensayado en 98 muestras (sujetos sanos)	Número de carril en el diagrama mostrado en la figura 6	Nivel de unión a los 125 segundos < 10 UR	Nivel de unión a los 125 segundos < 20 UR	Nivel de unión a los 125 segundos > 20 UR
Referencia X	(1)	38	48	50
Referencia X + Ala C terminal	(2)	64	75	23
Referencia X + L11V + V89L + Ala C terminal	(3)	94	95	3
Referencia X + L11V + V89L + T110K + Ala C terminal	(5)	95	96	2
Referencia X + L11V + V89L + T110Q + Ala C terminal	(6)	95	96	2
Referencia X + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal	(4)	92	95	3

5 **Tabla O: resultados de ensayo de construcciones trivalentes para la unión por anticuerpos preexistentes presentes en 30 muestras de suero seleccionadas obtenidas de voluntarios humanos sanos.** Las 30 muestras usadas se preseleccionaron por tener un alto valor conocido de anticuerpos preexistentes o porque se sabía que los anticuerpos preexistentes presentes en la muestra aún tenían un alto grado de unión incluso si está presente un residuo de alanina C terminal. Los resultados también se representan en la figura 7 como una diagrama en que cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 30 muestras de suero seleccionadas.

Nanobody ensayado sobre conjunto seleccionado de 30 muestras	Número de carril en el diagrama mostrado en la figura 7	Nivel de unión a los 125 segundos < 10 UR	Nivel de unión a los 125 segundos < 20 UR	Nivel de unión a los 125 segundos > 20 UR
Referencia X + Ala C terminal	(1)	12	13	17
Referencia X + L11V + V89L + Ala C terminal	(2)	18	22	8
Referencia X + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal	(3)	27	27	3
Referencia X + L11V + V89L + T110K + Ala C terminal	(4)	26	26	4

10 **Tabla P: resultados de ensayo de construcciones bivalentes para la unión por anticuerpos preexistentes presentes en 98 muestras de suero obtenidas de voluntarios humanos sanos.** Los resultados también se representan en la figura 8 como una diagrama en que cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 98 muestras de suero.

15

ES 2 815 572 T3

Nanobody ensayado en 98 muestras (sujetos sanos)	Número de carril en el diagrama mostrado en la figura 8	Nivel de unión a los 125 segundos < 10 UR	Nivel de unión a los 125 segundos < 20 UR	Nivel de unión a los 125 segundos > 20 UR
Referencia Y	(1)	54	67	31
Referencia Y + Ala C terminal	(2)	90	92	6
Referencia Y + L11V + V89L + Ala C terminal	(3)	97	98	0
Referencia Y + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal	(4)	98	98	0
Referencia Y + L11V + V89L + T110K + Ala C terminal	(5)	96	98	0
Referencia Y + L11V + V89L + T110Q + Ala C terminal	(6)	98	98	0

También se ensayaron tres construcciones trivalentes representativas contra muestras de suero obtenidas de pacientes con SLE. Los resultados se muestran en la tabla Q.

provisional de Estados Unidos presentada posteriormente del mismo título presentada el 16 de marzo de 2015 (cesionario: Ablynx N.V.) *inter alia* describen dominios variables individuales de inmunoglobulina (y, en particular, Nanobodies) que están dirigidos contra el canal de iones abierto por voltaje selectivo de potasio Kv1.3, así como proteínas, polipéptidos y otras construcciones basadas en Nanobody que comprenden al menos uno de dicho Nanobody contra Kv1.3.

Las mutaciones descritas en la presente solicitud (opcionalmente combinadas adecuadamente con una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741) también pueden aplicarse adecuadamente a los Nanobodies, proteínas, polipéptidos y otras construcciones basadas en Nanobody contra Kv1.3 que se describen en estas dos solicitudes provisionales de Estados Unidos.

Por tanto, en un aspecto, la invención se refiere a un dominio VH que está dirigido contra Kv1.3 y que es como se describe adicionalmente en este documento para los ISVD de la invención (es decir, que comprende los residuos aminoacídicos/mutaciones definidas por las reivindicaciones).

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra Kv1.3 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, respectivamente, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

En un aspecto particular, la presente divulgación se refiere a un dominio VH que está dirigido contra Kv1.3, en que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). En particular, en dichos dominios VH contra Kv1.3:

el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q; de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v).

Los ISVD contra Kv1.3 mencionados en este ejemplo pueden tener, en particular, CDR que son como se describe en las páginas 5-10 del documento USSN 62/014 023 (incluyendo cualquier aspecto/realización preferida de dichas CDR) o versiones de secuencia optimizada de las mismas, como se describe en la otra solicitud provisional de Estados Unidos mencionada anteriormente.

En particular, los ISVD contra Kv 1.3 mencionados en este ejemplo pueden tener, en particular, una combinación de CDR1, CDR2 y CDR3 que se elige de una de las combinaciones de CDR1, CDR2 y CDR3 que se enumeran como aspectos preferidos en la lista que está entre las páginas 9 y 10 del documento USSN 62/014 023.

En alguno aspecto preferido, pero no limitante, de la invención:

en un ISVD de la invención: (i) la CDR1 (de acuerdo con Kabat) es la secuencia de la SEQ ID NO:166 o una secuencia de aminoácidos que tiene una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO:166; (ii) la CDR2 (de acuerdo con Kabat) es la secuencia de la SEQ ID NO:167 o una secuencia de aminoácidos que tiene una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO:167; y (iii) la CDR3 (de acuerdo con Kabat) es la secuencia de la SEQ ID NO:168 o una secuencia de aminoácidos que tiene una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO:168; e incluso más preferiblemente: (i) la CDR1 (de acuerdo con Kabat) es la secuencia de la SEQ ID NO:166; (ii) la CDR2 (de acuerdo con Kabat) es la secuencia de la SEQ ID NO:167; y (iii) la CDR3 (de acuerdo con Kabat) es la secuencia de la SEQ ID NO:168; y/o

en un ISVD de la invención: (i) la CDR1 (de acuerdo con Abm) es la secuencia de la SEQ ID NO:169 o una secuencia de aminoácidos que tiene una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO:169; (ii) la CDR2 (de acuerdo con Abm) es la secuencia de la SEQ ID NO:170 o una secuencia de aminoácidos que tiene una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO:170; y (iii) la CDR3 (de acuerdo con Abm) es la secuencia de la SEQ ID NO:171 o una secuencia de aminoácidos que tiene una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO:171; e incluso más preferiblemente: (i) la CDR1 (de acuerdo con Abm) es la secuencia de la SEQ ID NO:169; (ii) la CDR2 (de acuerdo con Abm) es la secuencia de la SEQ ID NO:170; y (iii) la CDR3 (de acuerdo con Abm) es la secuencia de la SEQ ID NO:178.

El dominio VH de la invención contra Kv1.3 es un ISVD (y más en particular un Nanobody) como se define por las reivindicaciones, contra Kv1.3. En este documento se describe una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t1/2 beta, en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que también puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).

Además, dicho ISVD puede tener adecuadamente una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento y en el documento WO 12/175741), en particular cuando dicho ISVD forma el extremo C terminal de una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende el mismo (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

Por ejemplo y sin limitación, los ISVD de la invención contra Kv1.3 pueden ser una de las secuencias enumeradas en la tabla A-1 del documento USSN 62/014 023 (SEQ ID NO: 1 a 123 en el documento USSN 62/014 023) o una de las secuencias enumeradas en la tabla A-1 de la solicitud provisional de Estados Unidos titulada "*Kv1.3 binding immunoglobulins*" (cesionario: Ablynx N.V.; fecha de presentación: 16 de marzo de 2015) (SEQ ID NO: 1 a 123, 495, 498 a 513 o 523 a 540 en dicha solicitud provisional de Estados Unidos; y en particular la secuencia de la SEQ ID NO: 495), pero adecuadamente con las mutaciones/residuos aminoacídicos específicos descritos en este documento para los ISVD de la invención, y opcionalmente adecuadamente con una prolongación C terminal.

En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra Kv1.3 es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO:137 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:137), en que:

el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q; de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v).

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes de Nanobodies de la invención contra Kv1.3 y de compuestos de la divulgación que comprenden los mismos, se enumeran en la figura 9A (Nanobodies monovalentes: SEQ ID NO: 138 a 155) y figura 9B (construcciones de semivida prolongada biespecíficas trivalentes: SEQ ID NO: 156 a 164). Los compuestos que comprenden o consisten esencialmente en al menos uno (tal como uno, dos o tres) Nanobody anti-Kv1.3 elegido de los Nanobodies anti-Kv1.3 de las SEQ ID NO: 138 a 155 forman un aspecto adicional de la divulgación. Además, cada uno de los compuestos de las SEQ ID NO: 156 a 164 forma un aspecto adicional de la divulgación. En un aspecto específico, dichos compuestos contienen dos de dichos Nanobodies de la invención contra Kv1.3 y un Nanobody contra seroalbúmina humana (que es preferiblemente también un Nanobody de la invención). Además, de nuevo, dicha construcción puede contener conectores adecuados y una prolongación C terminal.

Los Nanobodies anti-Kv1.3 monovalentes de las SEQ ID NO: 138 a 155 se generaron introduciendo las mutaciones L11V y V89L de la invención en la secuencia de partida de la SEQ ID NO: 137 (referencia). Además, se introdujeron diferentes combinaciones mutaciones humanizantes (u otras optimizadores de la secuencia), tales como E1D, A14P, G19R, M53A o M53Q o M53Y, T62S, A74S, K83R, S94G y/o T97E). Las mutaciones específicas introducidas en cada una de las secuencias de las SEQ ID NO: 138 a 155 se proporcionan en la figura 9A.

Algunos de los Nanobodies anti-Kv1.3 monovalentes de la figura 9A también se formularon como construcciones biespecíficas trivalentes que comprenden dos Nanobodies de la invención contra Kv1.3 y un Nanobody de prolongación de la semivida de la invención contra seroalbúmina humana (SEQ ID NO:109, también denominado "ALB-82" en la figura 9B). Se usaron conectores 35GS, y todas las construcciones tienen una prolongación C terminal (un solo residuo de alanina C terminal). Las secuencias de las construcciones resultantes se proporcionan en las SEQ ID NO 156 a 164. De estas, tres construcciones (SEQ ID NO: 156, 157 y 160) se ensayaron para la unión por anticuerpos preexistentes en muestras obtenidas de 47 sujetos humanos diabéticos y 90 sujetos humanos sanos, usando el protocolo general descrito en este documento. La unión por los anticuerpos preexistentes por las muestras de estos dos conjuntos se comparó con la construcción de referencia de la SEQ ID NO:165, que es una construcción biespecífica trivalente correspondiente basada en el elemento básico de referencia anti-Kv1.3 de la SEQ ID NO:137 y la proteína de unión a seroalbúmina Alb-8 (SEQ ID NO:46), de nuevo combinada con una prolongación de alanina C terminal. Los resultados se muestran en la figura 10 (muestras de 47 pacientes diabéticos) y figura 11 (muestras de

90 voluntarios sanos). En cada caso, las construcciones con las mutaciones L11V y V89L de la invención mostraron unión reducida por anticuerpos preexistentes en comparación con la construcción de referencia.

Ejemplo 8: Dominios VH (y, en particular, Nanobodies) contra IL-23, y compuestos que comprenden los mismos

En un aspecto específico, los ISVD de la invención y más en particular los Nanobodies de la invención y compuestos de la descripción pueden estar dirigidos contra IL-23.

Un ISVD de la invención contra IL-23 en general comprende: (i) secuencias flanqueantes adecuadas que comprenden adecuadamente los residuos aminoacídicos/mutaciones de la invención como se define por las reivindicaciones; así como (ii) secuencias CDR que permiten que el dominio VH de la invención se una específicamente a IL-23. Además, dicho ISVD de la invención contra IL-23 también puede tener adecuadamente una prolongación C terminal como se describe en este documento, en particular cuando dicho ISVD es monovalente o forma el extremo C terminal del compuesto de la divulgación en que dicho ISVD está presente (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra IL-23 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

En un aspecto particular, la presente divulgación se refiere a un dominio VH (y en particular un ISVD) que está dirigido contra IL-23, en que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). En particular, en dichos dominios VH contra IL-23:

el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q; de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v).

El dominio VH de la invención contra IL-23 es un ISVD (y más en particular un Nanobody) como se define por las reivindicaciones, contra IL-23. En este documento se describe una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t_{1/2} beta, en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que también puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).

Además, dicho ISVD puede tener adecuadamente una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento y en el documento WO 12/175741), en particular cuando dicho ISVD forma el extremo C terminal de una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende el mismo (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

En un aspecto preferido, el ISVD de la invención contra IL-23 comprende (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 173 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 173; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 174 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 174; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 175 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 175.

Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra IL-23 de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO:173; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 174; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 175.

En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra IL-23 es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO:172 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO:172), en que:

5 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
 10 el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). Las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos precedentes.

15 En otro aspecto preferido, los ISVD de la invención contra IL-23 comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 191 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 191; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 192 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 192; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 193 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 193.

20 Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra IL-23 de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 191; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 192; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 193.

25 En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra IL-23 es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO:172 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO:190), en que:

30 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
 35 el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). De nuevo, las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos precedentes.

40 Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de dichos Nanobodies de la invención contra IL-23 se enumeran en la figura 12A como las SEQ ID NO: 183 a 185 y en la figura 12B como las SEQ ID NO: 201 a 203, respectivamente; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

45 La divulgación también se refiere a un compuesto contra IL-23, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 183 a 185 y/o 201 a 203. Dichos compuestos de la divulgación contra IL-23 de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla R a continuación.

50 Como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2009/068627, WO 2010/142534 y WO 2011/135026, una clase particularmente preferida de compuestos basados en Nanobody contra IL-23 son compuestos biparatópicos. Por tanto, en un aspecto de la divulgación, un compuesto de la divulgación contra IL-23 es una construcción biparatópica que comprende un ISV que es la SEQ ID NO: 172 o (preferiblemente) un ISV de la divulgación que se ha derivado de la SEQ ID NO:172 (como se describe en este ejemplo 8) y un ISV que es la SEQ ID NO: 190 o (preferiblemente) un ISV de la divulgación que se ha derivado de la SEQ ID NO: 190 (como se describe en este ejemplo 8), con la condición de que al menos uno (y preferiblemente los dos) de estos ISV sean ISV de la divulgación. Dichas construcciones biparatópicas también pueden tener semivida prolongada (es decir, por medio de un ISV de unión a seroalbúmina). Algunos ejemplos específicos de dichas construcciones biparatópicas se proporcionan en las SEQ ID NO: 514 a 549.

55 Algunos ejemplos especialmente preferidos de compuestos de la divulgación contra IL-23 se proporcionan en la figura 22 como las SEQ ID NO: 514 a 549; y cada uno de estos compuestos forma un aspecto adicional de la divulgación.

Por tanto, en otro aspecto, la divulgación se refiere a un polipéptido que está dirigido contra IL-23 y que tiene una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 514 a 549. Más en general, los compuestos contra IL-23 pueden ser como se describe en los documentos WO 2009/068627, WO 2010/142534 y WO 2011/135026, pero que comprenden ISV de la invención. También pueden usarse para los propósitos descritos en los documentos WO 2009/068627, WO 2010/142534 y WO 2011/135026.

5

Tabla R: Ejemplos de compuestos de la divulgación contra IL-23.

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Monovalente	[IL-23]	[IL-23] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[IL-23]-X(n)	[IL-23] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[IL-23]-L ₁ -[SA]	[IL-23] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[IL-23]	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[IL-23]-L ₁ -[SA]-X(n)	[IL-23] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[IL-23] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente ⁽²⁾	[IL-23]-L ₁ -[IL-23]	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/C terminal prolongación ⁽²⁾	[IL-23]-L ₁ -[IL-23] -X(n)	Al menos una [IL-23] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
		L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada ⁽²⁾	[IL-23]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[SA]	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[IL-23]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[IL-23]	
	[SA]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[IL-23]	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽²⁾	[IL-23]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[SA] -X(n)	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[IL-23]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[IL-23] -X(n)	
	[SA]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[IL-23] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ⁽³⁾	[IL-23]-L ₁ -[Nb]	

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[Nb]-L ₁ -[IL-23]	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[IL-23]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[Nb]	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[IL-23]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[IL-23]	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[IL-23]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal ⁽³⁾	[IL-23]-L ₁ -[Nb]-X(n)	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[IL-23]-X(n)	
	[IL-23]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[Nb]-X(n)	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[IL-23]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[IL-23]-X(n)	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[IL-23]-X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[IL-23]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[SA]	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[IL-23]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[Nb]	
	[Nb]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[IL-23]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[SA]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[Nb]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[IL-23]	
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[IL-23]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[SA]	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[IL-23]-L ₃ -[SA]	
	[SA]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[IL-23]-L ₃ -[Nb]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[IL-23]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[IL-23]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[IL-23]-L ₃ -[SA]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽³⁾	[IL-23]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[SA]-X(n)	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[IL-23]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[Nb]-X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[IL-23]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[Nb]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[SA]-X(n)	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[Nb]-X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[IL-23]-X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[IL-23]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[SA]-X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[IL-23]-L ₃ -[SA]-X(n)	
	[SA]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[IL-23]-L ₃ -[Nb]-X(n)	
	[SA]-L ₁ -[IL-23]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[IL-23]-X(n)	
	[IL-23]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[IL-23]-L ₃ -[SA]-X(n)	

Leyenda:

- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.

- Cada uno de L₁, L₂ y L₃ es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L₁, L₂ y L₃ puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.

- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741

- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

Notas:

(¹) En esta tabla:

"*Monovalente*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra IL-23. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

"*Bivalente*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra IL-23 (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

"*Biespecífico*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra IL-23 y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra IL-23 presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra IL-23 presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención

Notas:
(²): Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra IL-23, que están dirigidos contra diferentes epítomos en IL-23.
(³): Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.
(⁴) Preferiblemente, cada [IL-23] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [IL-23] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítomos en IL-23.
(⁵) Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.

Ejemplo 9: Dominios VH (y, en particular, Nanobodies) contra OX40-L, y compuestos que comprenden los mismos

5 En un aspecto específico, los ISVD de la invención y más en particular los Nanobodies de la invención y compuestos de la descripción pueden estar dirigidos contra OX40-L.

10 Un ISVD de la invención contra OX40-L en general comprende: (i) secuencias flanqueantes adecuadas que comprenden adecuadamente los residuos aminoacídicos/mutaciones de la invención como se define por las reivindicaciones; así como (ii) secuencias CDR que permiten que el dominio VH de la invención se una específicamente a OX40-L. Además, dicho ISVD de la invención contra OX40-L también puede tener adecuadamente una prolongación C terminal como se describe en este documento, en particular, cuando dicho ISVD es monovalente o forma el extremo C terminal del compuesto de la divulgación, en que dicho ISVD está presente (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

15 De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra OX40-L descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

20 Por tanto, en un aspecto particular, la presente divulgación se refiere a un dominio VH (y en particular un ISVD) que está dirigido contra OX40-L, en que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). En particular, en dichos dominios VH contra OX40-L:
 25 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 30 el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 35 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v).

40 El dominio VH de la invención contra OX40-L es un ISVD (y más en particular un Nanobody) como se define por las reivindicaciones, contra OX40-L. En este documento se describe una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t1/2 beta, en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que
 45 también puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).

Además, dicho ISVD puede tener adecuadamente una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento y en el documento WO 12/175741), en particular cuando dicho ISVD forma el extremo C terminal de

una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende el mismo (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

5 En un aspecto preferido, los ISVD de la invención contra OX40-L comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 209 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 209; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 210 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 210; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 211 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 211.

Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra OX40-L de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO:209; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 210; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 211.

15 En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra OX40-L es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO:208 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO:208), en que:

el residuo aminoácido en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
 el residuo aminoácido en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 20 el residuo aminoácido en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoácido en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
 el residuo aminoácido en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
 el residuo aminoácido en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
 el residuo aminoácido en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 25 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). Las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos precedentes.

30 Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra OX40-L se enumeran en la figura 13 como las SEQ ID NO: 219 a 221; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

La divulgación también se refiere a un compuesto contra OX40-L, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 219 a 221. Dichos compuestos de la divulgación contra OX40-L de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla S a continuación.

Algunos ejemplos especialmente preferidos de compuestos de la divulgación contra OX40-L se proporcionan en la figura 23 como las SEQ ID NO: 550 a 585; y cada uno de estos compuestos forma un aspecto adicional de la divulgación. Por tanto, en otro aspecto, la divulgación se refiere a un polipéptido que está dirigido contra OX40-L y que tiene una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 550 a 585. Más en general, los compuestos contra OX40-L pueden ser como se describe en el documento WO 2011/073180, pero que comprenden ISV de la invención. También pueden usarse para los propósitos descritos en el documento WO 2011/073180.

50 **Tabla S: Ejemplos de compuestos de la divulgación contra OX40-L.**

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Monovalente	[OX40-L]	[OX40-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[OX40-L]-X(n)	[OX40-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[OX40-L]-L ₁ -[SA]	[OX40-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[OX40-L]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)

ES 2 815 572 T3

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[OX40-L]-L ₁ -[SA]-X(n)	[OX40-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[OX40-L]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
		X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente ⁽²⁾	[OX40-L]-L ₁ -[OX40-L]	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal ⁽²⁾	[OX40-L]-L ₁ -[OX40-L]-X(n)	Al menos una [OX40-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada ⁽²⁾	[OX40-L]-L ₁ -[OX40-L]-L ₂ -[SA]	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[OX40-L]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[OX40-L]	
	[SA]-L ₁ -[OX40-L]-L ₂ -[OX40-L]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
		L ₂ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽²⁾	[OX40-L]-L ₁ -[OX40-L]-L ₂ -[SA]-X(n)	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[OX40-L]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[OX40-L]-X(n)	
	[SA]-L ₁ -[OX40-L]-L ₂ -[OX40-L]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
		L ₂ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ⁽³⁾	[OX40-L]-L ₁ -[Nb]	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[OX40-L]	
	[OX40-L]-L ₁ -[OX40-L]-L ₂ -[Nb]	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[OX40-L]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[OX40-L]	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[OX40-L]-L ₂ -[OX40-L]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal ⁽³⁾	[OX40-L]-L ₁ -[Nb]-X(n)	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[OX40-L]-X(n)	

ES 2 815 572 T3

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[OX40-L]-L ₁ - [OX40-L]-L ₂ -[Nb] - X(n)	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[OX40-L]-L ₁ -[Nb]- L ₂ -[OX40-L] -X(n)	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[OX40-L]- L ₂ -[OX40-L] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
		[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[OX40-L]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[SA]	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[OX40-L]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[Nb]	
	[Nb]-L ₁ -[SA] -L ₂ - [OX40-L]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[OX40-L] - L ₂ -[SA]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[OX40-L] - L ₂ -[Nb]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb] -L ₂ - [OX40-L]	
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[OX40-L]-L ₁ - [OX40-L]-L ₂ -[Nb] - L ₃ -[SA]	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[OX40-L]- L ₂ -[OX40-L] -L ₃ - [SA]	
	[SA]-L ₁ -[OX40-L]- L ₂ -[OX40-L]-L ₃ - [Nb]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[OX40-L]- L ₂ -[Nb]-L ₃ -[OX40- L]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[OX40-L]-L ₁ -[Nb]- L ₂ -[OX40-L]-L ₃ - [SA]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽³⁾	[OX40-L]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[SA] -X(n)	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[OX40-L]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[Nb] -X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[SA] -L ₂ - [OX40-L] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[OX40-L] - L ₂ -[SA] -X(n)	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[OX40-L] - L ₂ -[Nb] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb] -L ₂ - [OX40-L] -X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[OX40-L]-L ₁ - [OX40-L]-L ₂ -[Nb] - L ₃ -[SA] -X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[OX40-L]- L ₂ -[OX40-L] -L ₃ - [SA] -X(n)	
	[SA]-L ₁ -[OX40-L]- L ₂ -[OX40-L]-L ₃ - [Nb] -X(n)	
	[SA]-L ₁ -[OX40-L]- L ₂ -[Nb]-L ₃ -[OX40- L]-X(n)	
	[OX40-L]-L ₁ -[Nb]- L ₂ -[OX40-L] -L ₃ - [SA]-X(n)	

Leyenda:

- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.

- Cada uno de L₁, L₂ y L₃ es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L₁, L₂ y L₃ puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.

- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741

- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

Notas:

⁽¹⁾ En esta tabla:

"*Monovalente*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra OX40-L. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

"*Bivalente*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra OX40-L (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

"*Biespecífico*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra OX40-L y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra OX40-L presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra OX40-L presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención

⁽²⁾: Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra OX40-L, que están dirigidos contra diferentes epítomos en OX40-L.

⁽³⁾: Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.

Notas:

(4) Preferiblemente, cada [OX40-L] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [OX40-L] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítomos en OX40-L.

(5) Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.

Ejemplo 10: Dominios VH (y, en particular, Nanobodies) contra IgE, y compuestos que comprenden los mismos

5 En un aspecto específico, los ISVD de la invención y más en particular los Nanobodies de la invención y compuestos de la divulgación pueden estar dirigidos contra IgE.

10 Un ISVD de la invención contra IgE en general comprende: (i) secuencias flanqueantes adecuadas que comprenden adecuadamente los residuos aminoacídicos/mutaciones de la invención como se define por las reivindicaciones; así como (ii) secuencias CDR que permiten que el dominio VH de la invención se una específicamente a IgE. Además, dicho ISVD de la invención contra IgE también puede tener adecuadamente una prolongación C terminal como se describe en este documento, en particular cuando dicho ISVD es monovalente o forma el extremo C terminal del compuesto de la divulgación en que dicho dominio VH está presente (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

15 De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra IgE descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD
20 específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

25 Por tanto, en un aspecto particular, la presente divulgación se refiere a un dominio VH (y en particular un ISVD) que está dirigido contra IgE, en que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). En particular, en dichos dominios VH contra IgE:
30 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
35 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v).

40 El dominio VH de la invención contra IgE es un ISVD (y más en particular un Nanobody) como se define por las reivindicaciones, contra IgE. En este documento se describe una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t_{1/2} beta, en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que también
45 puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).

Además, dicho ISVD puede tener adecuadamente una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento y en el documento WO 12/175741), en particular cuando dicho ISVD forma el extremo C terminal de una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende el mismo (de nuevo, como se describe
50 adicionalmente en este documento).

En un aspecto preferido, los ISVD de la invención contra IgE comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 227 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 227; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 228 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 228; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO:
55

229 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 229.

5 Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra IgE de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 227; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 228; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 229.

En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra IgE es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 226 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 226), en que:

10 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
 15 el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). Las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos
 20 precedentes.

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra IgE se enumeran en la figura 14 como las SEQ ID NO: 237 a 239; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

25 La divulgación también se refiere a un compuesto contra IgE, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 237 a 239. Dichos compuestos de la divulgación contra IgE de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y
 30 pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla T a continuación.

35 Algunos ejemplos especialmente preferidos de compuestos de la divulgación contra IgE se proporcionan en la figura 24 como las SEQ ID NO: 586 a 594; y cada uno de estos compuestos forma un aspecto adicional de la divulgación. Por tanto, en otro aspecto, la divulgación se refiere a un polipéptido que está dirigido contra IgE y que tiene una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 586 a 594.

40 Más en general, los compuestos contra IgE pueden ser como se describe en el documento WO 2012/175740 y las partes pertinente del documento WO 2012/175400, pero que comprenden ISV de la invención. También pueden usarse para los propósitos descritos en el documento WO 2012/175740.

Tabla T: Ejemplos de compuesto de la divulgación contra IgE.

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Monovalente	[IgE]	[IgE] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[IgE]-X(n)	[IgE] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[IgE]-L ₁ -[SA]	[IgE] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[IgE]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[IgE]-L ₁ -[SA]-X(n)	[IgE] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[IgE] - X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)

ES 2 815 572 T3

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
		X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente ⁽²⁾	[IgE]-L ₁ -[IgE]	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal ⁽²⁾	[IgE]-L ₁ -[IgE]-X(n)	Al menos una [IgE] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada ⁽²⁾	[IgE]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[SA]	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[IgE]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[IgE]	
	[SA]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[IgE]	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽²⁾	[IgE]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[SA]-X(n)	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[IgE]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[IgE]-X(n)	
	[SA]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[IgE]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ⁽³⁾	[IgE]-L ₁ -[Nb]	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[IgE]	
	[IgE]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[Nb]	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[IgE]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[IgE]	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[IgE]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal (3)	[IgE]-L ₁ -[Nb]-X(n)	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[IgE]-X(n)	
	[IgE]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[Nb]-X(n)	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[IgE]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[IgE]-X(n)	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[IgE]-X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[IgE]-L ₁ -[Nb] -L ₂ -[SA]	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[IgE]-L ₁ -[SA] -L ₂ -[Nb]	
	[Nb]-L ₁ -[SA] -L ₂ -[IgE]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[IgE] -L ₂ -[SA]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[IgE] -L ₂ -[Nb]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb] -L ₂ -[IgE]	
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[IgE]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[Nb] -L ₃ -[SA]	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[IgE] -L ₃ -[SA]	
	[SA]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[IgE]-L ₃ -[Nb]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[IgE]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[IgE]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[IgE]-L ₃ -[SA]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽³⁾	[IgE]-L ₁ -[Nb] -L ₂ -[SA]-X(n)	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[IgE]-L ₁ -[SA] -L ₂ -[Nb] -X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[SA] -L ₂ -[IgE] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[IgE] -L ₂ -[SA] -X(n)	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[IgE] -L ₂ -[Nb] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[IgE] -X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[IgE]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[Nb] -L ₃ -[SA] -X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[IgE] -L ₃ -[SA] -X(n)	
	[SA]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[IgE]-L ₃ -[Nb] -X(n)	
	[SA]-L ₁ -[IgE]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[IgE]-X(n)	
	[IgE]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[IgE] -L ₃ -[SA]-X(n)	

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Leyenda:		
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.		
- Cada uno de L ₁ , L ₂ y L ₃ es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L ₁ , L ₂ y L ₃ puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.		
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741		
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.		

Notas:		
(1) En esta tabla: <i>"Monovalente"</i> en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra IgE. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina). <i>"Bivalente"</i> en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra IgE (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina). <i>"Biespecífico"</i> en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra IgE y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina). En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra IgE presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra IgE presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención		
(2): Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra IgE, que están dirigidos contra diferentes epítomos en IgE.		
(3): Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.		
(4) Preferiblemente, cada [IgE] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [IgE] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítomos en IgE.		
(5) Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.		

Ejemplo 11: Dominios VH (y, en particular, Nanobodies) contra CXCR4, y compuestos que comprenden los mismos

5 En un aspecto específico, los ISVD de la invención y más en particular los Nanobodies de la invención y compuestos de la divulgación pueden estar dirigidos contra CXCR4.

10 Un ISVD de la invención contra CXCR4 en general comprende: (i) secuencias flanqueantes adecuadas que comprenden adecuadamente los residuos aminoacídicos/mutaciones de la invención como se define por las reivindicaciones; así como (ii) secuencias CDR que permiten que el ISVD de la invención se una específicamente a CXCR4. Además, dicho ISVD de la invención contra CXCR4 también puede tener adecuadamente una prolongación C terminal como se describe en este documento, en particular cuando dicho ISVD es monovalente o forma el extremo C terminal del compuesto de la divulgación en que dicho ISVD está presente (de nuevo, como se describe

15 adicionalmente en este documento).

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra CXCR4 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

Por tanto, en un aspecto particular, la presente divulgación se refiere a un dominio VH (y en particular un ISVD) que está dirigido contra CXCR4, en que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). En particular, en dichos dominios VH contra CXCR4: el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q; de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v).

El dominio VH de la invención contra CXCR4 es un ISVD (y más en particular un Nanobody) como se define por las reivindicaciones, contra CXCR4. En este documento se describe una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t_{1/2} beta, en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que también puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).

Además, dicho ISVD puede tener adecuadamente una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento y en el documento WO 12/175741), en particular cuando dicho ISVD forma el extremo C terminal de una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende el mismo (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

En un aspecto preferido, los ISVD de la invención contra CXCR4 comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 245 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 245; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 246 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 246; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 247 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 247.

Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra CXCR4 de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 245; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 246; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 247.

En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra CXCR4 es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 244 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 244), en que:

el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q; de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). Las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos precedentes.

En otro aspecto preferido, los ISVD de la invención contra CXCR4 comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 263 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 263; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 264 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 264; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 265 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 265.

Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra CXCR-4 de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 263; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 264; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 265.

En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra IL-23 es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 262 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 262), en que:

el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q; de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). De nuevo, las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos precedentes.

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra CXCR4 se enumeran en la figura 15A como las SEQ ID NO: 255 a 257 y en la figura 15B como las SEQ ID NO: 273 a 275; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

La divulgación también se refiere a un compuesto contra CXCR4, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 255 a 257 y/o 273 a 275. Dichos compuestos de la divulgación contra CXCR4 de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla U a continuación.

Como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2009/138519, WO 2011/042398 y WO 2011/161266, una clase particularmente preferida de compuestos basados en Nanobody contra CXCR4 son compuestos biparatópicos. Por tanto, en un aspecto de la divulgación, un compuesto de la divulgación contra CXCR4 es una construcción biparatópica que comprende un ISV que es la SEQ ID NO: 244 o (preferiblemente) un ISV de la invención que se ha derivado de la SEQ ID NO: 244 (como se describe en este ejemplo 11) y un ISV que es la SEQ ID NO: 262 o (preferiblemente) un ISV de la invención que se ha derivado de la SEQ ID NO: 262 (como se describe en este ejemplo 11), con la condición de que al menos uno (y preferiblemente los dos) de estos ISV sean ISV de la invención. Dichas construcciones biparatópicas también pueden tener semivida prolongada (es decir, por medio de un ISV de unión a seroalbúmina). Algunos ejemplos específicos de dichas construcciones biparatópicas se proporcionan en las SEQ ID NO: 595 a 603.

Algunos ejemplos especialmente preferidos de compuestos de la divulgación contra CXCR-4 se proporcionan en la figura 25 como las SEQ ID NO: 595 a 603; y cada uno de estos compuestos forma un aspecto adicional de la divulgación. Por tanto, en otro aspecto, la divulgación se refiere a un polipéptido que está dirigido contra CXCR-4 y que tiene una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 595 a 603. Más en general, los compuestos contra CXCR-4 pueden ser como se describe en los documentos WO 2009/138519, WO 2011/042398 y WO 2011/161266, WO 2011/144749, pero que comprenden ISV de la invención. También pueden usarse para los propósitos descritos en los documentos WO 2009/138519, WO 2011/042398 y WO 2011/161266.

Tabla U: Ejemplos de compuestos de la divulgación contra CXCR-4.

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Monovalente	[CXCR-4]	[CXCR-4] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[CXCR-4]-X(n)	[CXCR-4] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[CXCR-4]-L ₁ -[SA]	[CXCR-4] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[CXCR-4]	
		[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[CXCR-4]-L ₁ -[SA]-X(n)	[CXCR-4] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[CXCR-4]-X(n)	
		[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente ⁽²⁾	[CXCR-4]-L ₁ -[CXCR-4]	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal ⁽²⁾	[CXCR-4]-L ₁ -[CXCR-4]-X(n)	Al menos una [CXCR-4] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
		L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada ⁽²⁾	[CXCR-4]-L ₁ -[CXCR-4]-L ₂ -[SA]	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[CXCR-4]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[CXCR-4]	
	[SA]-L ₁ -[CXCR-4]-L ₂ -[CXCR-4]	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽²⁾	[CXCR-4]-L ₁ -[CXCR-4]-L ₂ -[SA]-X(n)	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[CXCR-4]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[CXCR-4]-X(n)	a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[SA]-L ₁ -[CXCR-4]-L ₂ -[CXCR-4]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Biespecífico ⁽³⁾	[CXCR-4]-L ₁ -[Nb]	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-4]	
	[CXCR-4]-L ₁ -[CXCR-4]-L ₂ -[Nb]	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[CXCR-4]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[CXCR-4]	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-4]-L ₂ -[CXCR-4]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal ⁽³⁾	[CXCR-4]-L ₁ -[Nb] - X(n)	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-4] - X(n)	
	[CXCR-4]-L ₁ -[CXCR-4]-L ₂ -[Nb] - X(n)	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[CXCR-4]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[CXCR-4] - X(n)	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-4]-L ₂ -[CXCR-4] - X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[CXCR-4]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[SA]	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[CXCR-4]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[Nb]	
	[Nb]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[CXCR-4]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-4] - L ₂ -[SA]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[CXCR-4] - L ₂ -[Nb]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[CXCR-4]	
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[CXCR-4]-L ₁ -[CXCR-4]-L ₂ -[Nb] - L ₃ -[SA]	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-4]-L ₂ -[CXCR-4] - L ₃ -[SA]	
	[SA]-L ₁ -[CXCR-4]-L ₂ -[CXCR-4]-L ₃ -[Nb]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[CXCR-4]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[CXCR-4]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[CXCR-4]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[CXCR-4]-L ₃ -[SA]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽³⁾	[CXCR-4]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[SA] - X(n)	

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[CXCR-4]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[Nb] -X(n)	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[SA] -L ₂ - [CXCR-4] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-4] - L ₂ -[SA] -X(n)	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[CXCR-4] - L ₂ -[Nb] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb] -L ₂ - [CXCR-4] -X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[CXCR-4]-L ₁ - [CXCR-4]-L ₂ -[Nb] - L ₃ -[SA] -X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-4]- L ₂ -[CXCR-4] -L ₃ - [SA] -X(n)	
	[SA]-L ₁ -[CXCR-4]- L ₂ -[CXCR-4]-L ₃ - [Nb] -X(n)	
	[SA]-L ₁ -[CXCR-4]- L ₂ -[Nb]-L ₃ -[CXCR-4]-X(n)	
	[CXCR-4]-L ₁ -[Nb]- L ₂ -[CXCR-4] -L ₃ - [SA]-X(n)	
Leyenda:		
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.		
- Cada uno de L ₁ , L ₂ y L ₃ es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L ₁ , L ₂ y L ₃ puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.		
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741		
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.		
Notas:		
<p>(¹) En esta tabla:</p> <p>"<i>Monovalente</i>" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra CXCR-4. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).</p> <p>"<i>Bivalente</i>" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra CXCR-4 (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).</p> <p>"<i>Biespecífico</i>" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra CXCR-4 y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).</p> <p>En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra CXCR-4 presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra CXCR-4</p>		

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
<p>presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención</p>		
<p>⁽²⁾: Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra CXCR-4, que están dirigidos contra diferentes epítomos en CXCR-4.</p>		
<p>⁽³⁾: Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.</p>		
<p>⁽⁴⁾ Preferiblemente, cada [CXCR-4] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [CXCR-4] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítomos en CXCR-4.</p>		
<p>⁽⁵⁾ Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.</p>		

Ejemplo 12: Dominios VH (y, en particular, Nanobodies) contra HER-3, y compuestos que comprenden los mismos

- 5 En un aspecto específico, los ISVD de la invención y más en particular los Nanobodies de la invención y compuestos de la divulgación pueden estar dirigidos contra HER-3.

10 Un ISVD de la invención contra HER-3 en general comprende: (i) secuencias flanqueantes adecuadas que comprenden adecuadamente los residuos aminoacídicos/mutaciones de la invención como se define por las reivindicaciones; así como (ii) secuencias CDR que permiten que el ISVD de la invención se una específicamente a HER-3. Además, dicho ISVD de la invención contra HER-3 también puede tener adecuadamente una prolongación C terminal como se describe en este documento, en particular cuando dicho ISVD es monovalente o forma el extremo C terminal del compuesto de la divulgación en que dicho ISVD está presente (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

15 De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra HER-3 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

20 Por tanto, en un aspecto particular, la presente divulgación se refiere a un dominio VH (y en particular un ISVD) que está dirigido contra HER-3, en que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). En particular, en dichos dominios VH contra HER-3: el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q; de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v).

40 El dominio VH de la invención contra HER-3 es un ISVD (y más en particular un Nanobody) como se define por las reivindicaciones, contra HER-3. En este documento se describe una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t_{1/2} beta, en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que

también puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).

5 Además, dicho ISVD puede tener adecuadamente una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento y en el documento WO 12/175741), en particular cuando dicho ISVD forma el extremo C terminal de una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende el mismo (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

10 En un aspecto preferido, los ISVD de la invención contra HER-3 comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 281 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 281; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 282 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 282; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 283 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 283.

Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra HER-3 de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 281; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 282; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 283.

20 En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra HER-3 es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 280 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 280), en que:
 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 25 el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 30 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). Las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos precedentes.

35 En otro aspecto preferido, los ISVD de la invención contra HER-3 comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 299 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 299; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 300 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 300; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 301 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 301.

Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra HER-3 de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 299; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 300; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 301.

45 En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra HER-3 es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 298 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 298), en que:
 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 50 el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
 55 el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). De nuevo, las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos precedentes.

60 Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra HER-3 se enumeran en la figura 16A como las SEQ ID NO: 291 a 293 y en la figura 16B como las SEQ ID NO: 309 a 311, respectivamente; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

La divulgación también se refiere a un compuesto contra HER-3, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 291 a 293 y/o 309 a 311. Dichos compuestos de la divulgación contra HER-3 de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla V a continuación.

Como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2011/144749, una clase particularmente preferida de compuestos basados en Nanobody contra HER-3 son compuestos biparatópicos. Por tanto, en un aspecto de la divulgación, un compuesto de la divulgación contra HER-3 es una construcción biparatópica que comprende un ISV que es la SEQ ID NO: 280 o (preferiblemente) un ISV de la invención que se ha derivado de la SEQ ID NO: 280 (como se describe en este ejemplo 12) y un ISV que es la SEQ ID NO: 298 o (preferiblemente) un ISV de la invención que se ha derivado de la SEQ ID NO: 298 (como se describe en este ejemplo 12), con la condición de que al menos uno (y preferiblemente los dos) de estos ISV sean ISV de la invención. Dichas construcciones biparatópicas también pueden tener semivida prolongada (es decir, por medio de un ISV de unión a seroalbúmina). Algunos ejemplos específicos de dichas construcciones biparatópicas se proporcionan en las SEQ ID NO: 604 a 639.

Algunos ejemplos especialmente preferidos de compuestos de la divulgación contra HER-3 se proporcionan en la figura 26 como las SEQ ID NO: 604 a 639; y cada uno de estos compuestos forma un aspecto adicional de la divulgación. Por tanto, en otro aspecto, la divulgación se refiere a un polipéptido que está dirigido contra HER-3 y que tiene una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 604 a 639. Más en general, los compuestos contra HER-3 pueden ser como se describe en el documento WO 2011/144749, pero que comprenden ISV de la invención. También pueden usarse para los propósitos descritos en el documento WO 2011/144749.

Tabla V: Ejemplos de compuestos de la divulgación contra HER-3.

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Monovalente	[HER-3]	[HER-3] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[HER-3]-X(n)	[HER-3] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[HER-3]-L ₁ -[SA]	[HER-3] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[HER-3]	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[HER-3]-L ₁ -[SA]-X(n)	[HER-3] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[HER-3] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente ⁽²⁾	[HER-3]-L ₁ -[HER-3]	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal ⁽²⁾	[HER-3]-L ₁ -[HER-3] -X(n)	Al menos una [HER-3] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada ⁽²⁾	[HER-3]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[SA]	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[HER-3]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[HER-3]	

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[SA]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[HER-3]	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽²⁾	[HER-3]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[SA]-X(n) [HER-3]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[HER-3]-X(n) [SA]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[HER-3]-X(n)	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ [SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ⁽³⁾	[HER-3]-L ₁ -[Nb] [Nb]-L ₁ -[HER-3] [HER-3]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[Nb] [HER-3]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[HER-3] [Nb]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[HER-3]	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal ⁽³⁾	[HER-3]-L ₁ -[Nb]-X(n) [Nb]-L ₁ -[HER-3]-X(n) [HER-3]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[Nb]-X(n) [HER-3]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[HER-3]-X(n) [Nb]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[HER-3]-X(n)	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[HER-3]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[SA] [HER-3]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[Nb] [Nb]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[HER-3] [Nb]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[SA] [SA]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[Nb] [SA]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[HER-3]	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ [SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[HER-3]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[SA]	

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[Nb]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[HER-3] -L ₃ -[SA]	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[SA]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[HER-3]-L ₃ -[Nb]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[HER-3]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[HER-3]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[HER-3]-L ₃ -[SA]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽³⁾	[HER-3]-L ₁ -[Nb] -L ₂ -[SA] -X(n)	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[HER-3]-L ₁ -[SA] -L ₂ -[Nb] -X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[SA] -L ₂ -[HER-3] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[HER-3] -L ₂ -[SA] -X(n)	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[HER-3] -L ₂ -[Nb] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb] -L ₂ -[HER-3] -X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[HER-3]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[Nb] -L ₃ -[SA] -X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[HER-3] -L ₃ -[SA] -X(n)	
	[SA]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[HER-3]-L ₃ -[Nb] -X(n)	
	[SA]-L ₁ -[HER-3]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[HER-3]-X(n)	
[HER-3]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[HER-3] -L ₃ -[SA]-X(n)		
Leyenda:		
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.		
- Cada uno de L ₁ , L ₂ y L ₃ es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L ₁ , L ₂ y L ₃ puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.		
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741		

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.		

Notas:
<p>(¹) En esta tabla: <i>"Monovalente"</i> en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra HER-3. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina). <i>"Bivalente"</i> en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra HER-3 (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina). <i>"Biespecífico"</i> en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra HER-3 y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina). En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra HER-3 presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra HER-3 presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención</p>
<p>(²): Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra HER-3, que están dirigidos contra diferentes epítomos en HER-3.</p>
<p>(³): Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.</p>
<p>(⁴) Preferiblemente, cada [HER-3] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [HER-3] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítomos en HER-3.</p>
<p>(⁵) Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.</p>

Ejemplo 13: Dominios VH (y, en particular, Nanobodies) contra TNF, y compuestos que comprenden los mismos

5 En un aspecto específico, los ISVD de la invención y más en particular los Nanobodies de la invención y compuestos de la invención pueden estar dirigidos contra TNF.

10 Un ISVD de la invención contra TNF en general comprende: (i) secuencias flanqueantes adecuadas que comprenden adecuadamente los residuos aminoácidos/mutaciones de la invención como se define por las reivindicaciones; así como (ii) secuencias CDR que permiten que el ISVD de la invención se una específicamente a TNF. Además, dicho ISVD de la invención contra TNF también puede tener adecuadamente una prolongación C terminal como se describe en este documento, en particular cuando dicho ISVD es monovalente o forma el extremo C terminal del compuesto de la divulgación en que dicho ISVD está presente (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

15 De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra TNF descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

20 Por tanto, en un aspecto particular, la presente divulgación se refiere a un dominio VH (y en particular un ISVD) que está dirigido contra TNF, en que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). En particular, en dichos dominios VH contra TNF: el residuo aminoácido en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoácido en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y

- el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
 5 el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v).
- 10 El dominio VH de la invención contra TNF es un ISVD (y más en particular un Nanobody) como se define por las reivindicaciones, contra TNF. En este documento se describe una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t1/2 beta,
 15 en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que también puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).
- 20 Además, dicho ISVD puede tener adecuadamente una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento y en el documento WO 12/175741), en particular cuando dicho ISVD forma el extremo C terminal de una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende el mismo (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).
- 25 En un aspecto preferido, los ISVD de la invención contra TNF comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 317 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 317; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 318 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 318; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO:
 30 319 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 319.
- Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra TNF de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 317; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 318; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 319.
 35
- En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra TNF es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 316 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 316), en que:
 40 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
 45 el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). Las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos
 50 precedentes.
- Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra TNF se enumeran en la figura 17A como las SEQ ID NO: 327 a 329; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.
- 55 La divulgación también se refiere a un compuesto contra TNF, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 327 a 329. Dichos compuestos de la divulgación contra TNF de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla W a continuación. En general, como TNF es una diana multivalente, los compuestos de la divulgación que comprenden dos o tres ISV anti-TNF (y conectores de longitud adecuada, véase el documento WO 06/122786) son preferidos.
 60
- Algunos ejemplos especialmente preferidos de compuestos de la divulgación contra TNF se proporcionan en la figura 27 como las SEQ ID NO: 640 a 675; y cada uno de estos compuestos forma un aspecto adicional de la divulgación.
 65

Por tanto, en otro aspecto, la divulgación se refiere a un polipéptido que está dirigido contra TNF y que tiene una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 640 a 675. Más en general, los compuestos contra TNF pueden ser como se describe en el documento WO 2006/122786, pero que comprenden ISV de la invención. También pueden usarse para los propósitos descritos en el documento WO 2006/122786.

5

Tabla W: Ejemplos de compuestos de la divulgación contra TNF.

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Monovalente	[TNF]	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[TNF]-X(n)	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[TNF]-L ₁ -[SA]	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[TNF]	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[TNF]-L ₁ -[SA]-X(n)	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[TNF]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente ⁽²⁾	[TNF]-L ₁ -[TNF]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal ⁽²⁾	[TNF]-L ₁ -[TNF]-X(n)	Al menos una [TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada ⁽²⁾	[TNF]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[SA]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[TNF]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[TNF]	
	[SA]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF]	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽²⁾	[TNF]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[SA]-X(n)	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[TNF]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[TNF]-X(n)	
	[SA]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ⁽³⁾	[TNF]-L ₁ -[Nb]	

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[Nb]-L ₁ -[TNF]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[TNF]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[Nb]	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[TNF]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[TNF]	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal ⁽³⁾	[TNF]-L ₁ -[Nb] - X(n)	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[TNF] - X(n)	
	[TNF]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[Nb] -X(n)	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[TNF]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[TNF] -X(n)	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[TNF]-L ₁ -[Nb] -L ₂ -[SA]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[TNF]-L ₁ -[SA] -L ₂ -[Nb]	
	[Nb]-L ₁ -[SA] -L ₂ -[TNF]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[TNF] -L ₂ -[SA]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[TNF] -L ₂ -[Nb]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[TNF]	
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[TNF]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[Nb] -L ₃ -[SA]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF] - L ₃ -[SA]	
	[SA]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF]-L ₃ -[Nb]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[TNF]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[TNF]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[TNF]-L ₃ -[SA]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽³⁾	[TNF]-L ₁ -[Nb] -L ₂ -[SA] -X(n)	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[TNF]-L ₁ -[SA] -L ₂ -[Nb] -X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[SA] -L ₂ -[TNF] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[Nb]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[SA]-X(n)	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[Nb]-X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[TNF]-X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[TNF]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[SA]-X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF]-L ₃ -[SA]-X(n)	
	[SA]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF]-L ₃ -[Nb]-X(n)	
	[SA]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[TNF]-X(n)	
	[TNF]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[TNF]-L ₃ -[SA]-X(n)	

Leyenda:

- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.

- Cada uno de L₁, L₂ y L₃ es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L₁, L₂ y L₃ puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.

- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741

- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

Notas:

⁽¹⁾ En esta tabla:

"*Monovalente*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra TNF. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

"*Bivalente*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra TNF (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

"*Biespecífico*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra TNF y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra TNF presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra TNF presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención

Notas:
(²): Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra TNF, que están dirigidos contra diferentes epítomos en TNF.
(³): Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.
(⁴) Preferiblemente, cada [TNF] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [TNF] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítomos en TNF.
(⁵) Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.

Ejemplo 14: Dominios VH adicionales (y, en particular, Nanobodies) contra TNF, y compuestos que comprenden los mismos

5 En un aspecto específico, los ISVD de la invención y más en particular los Nanobodies de la invención y compuestos de la invención pueden estar dirigidos contra TNF.

10 Un ISVD de la invención contra TNF en general comprende: (i) secuencias flanqueantes adecuadas que comprenden adecuadamente los residuos aminoacídicos/mutaciones de la invención como se define por las reivindicaciones; así como (ii) secuencias CDR que permiten que el dominio VH de la invención se una específicamente a TNF. Además, dicho ISVD de la invención contra TNF también puede tener adecuadamente una prolongación C terminal como se describe en este documento, en particular cuando dicho dominio VH es monovalente o forma el extremo C terminal del compuesto de la divulgación en que dicho dominio VH está presente (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

15 De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra TNF descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

20 Por tanto, en un aspecto particular, la presente divulgación se refiere a un dominio VH (y en particular un ISVD) que está dirigido contra TNF, en que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). En particular, en dichos dominios VH contra TNF:
 25 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 30 el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 35 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v).

40 El dominio VH de la invención contra TNF es un ISVD (y más en particular un Nanobody) como se define por las reivindicaciones, contra TNF. En este documento se describe una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t1/2 beta, en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que
 45 también puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).

Además, dicho ISVD puede tener adecuadamente una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento y en el documento WO 12/175741), en particular cuando dicho ISVD forma el extremo C terminal de

una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende el mismo (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

5 En un aspecto preferido, los ISVD de la invención contra TNF comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 335 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 335; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 336 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 336; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 10 337 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 337.

Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra TNF de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 335; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 336; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 337.

15 En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra TNF es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 334 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 334), en que:

el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 20 el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 25 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). Las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos precedentes.

30 Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra TNF se enumeran en la figura 17B como las SEQ ID NO: 345 a 347; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

35 La invención también se refiere a un compuesto de la divulgación contra TNF, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 345 a 347. Dichos compuestos de la divulgación contra TNF de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla X a continuación. En general, como TNF es una diana multivalente, los compuestos de la
 40 divulgación que comprenden dos o tres ISV anti-TNF son preferidos.

Tabla X: Ejemplos de compuestos de la divulgación contra TNF.

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Monovalente	[TNF]	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[TNF]-X(n)	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[TNF]-L ₁ -[SA]	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[TNF]	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[TNF]-L ₁ -[SA]-X(n)	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[TNF] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo)
		X(n) = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Bivalente ⁽²⁾	[TNF]-L ₁ -[TNF]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal ⁽²⁾	[TNF]-L ₁ -[TNF] - X(n)	Al menos una [TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada ⁽²⁾	[TNF]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[SA]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477
	[TNF]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[TNF]	y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[SA]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF]	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽²⁾	[TNF]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[SA]-X(n)	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477
	[TNF]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[TNF]-X(n)	y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[SA]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ⁽³⁾	[TNF]-L ₁ -[Nb]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[TNF]	
	[TNF]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[Nb]	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[TNF]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[TNF]	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal ⁽³⁾	[TNF]-L ₁ -[Nb] - X(n)	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[TNF] - X(n)	
	[TNF]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[Nb] -X(n)	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[TNF]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[TNF] -X(n)	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[TNF]-L ₁ -[Nb] -L ₂ -[SA]	

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[TNF]-L ₁ -[SA] -L ₂ -[Nb]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[TNF]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[TNF] - L ₂ -[SA]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[TNF] - L ₂ -[Nb]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[TNF]	
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[TNF]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[Nb] -L ₃ -[SA]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF] - L ₃ -[SA]	
	[SA]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF]-L ₃ -[Nb]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[TNF]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[TNF]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[TNF]-L ₃ -[SA]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽³⁾	[TNF]-L ₁ -[Nb] -L ₂ -[SA] -X(n)	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[TNF]-L ₁ -[SA] -L ₂ -[Nb] -X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[TNF] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[TNF] - L ₂ -[SA] -X(n)	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[TNF] - L ₂ -[Nb] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[TNF] -X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[TNF]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[Nb] - L ₃ -[SA] -X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF] - L ₃ -[SA] -X(n)	
	[SA]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[TNF]-L ₃ -[Nb] -X(n)	
	[SA]-L ₁ -[TNF]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[TNF]-X(n)	
	[TNF]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[TNF] -L ₃ -[SA]-X(n)	
Leyenda:		

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.		
- Cada uno de L ₁ , L ₂ y L ₃ es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L ₁ , L ₂ y L ₃ puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.		
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741		
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.		

Notas:

- (¹) En esta tabla:
"Monovalente" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra TNF. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
"Bivalente" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra TNF (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
"Biespecífico" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra TNF y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
 En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra TNF presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra TNF presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención
- (²): Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra TNF, que están dirigidos contra diferentes epítomos en TNF.
- (³): Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.
- (⁴) Preferiblemente, cada [TNF] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [TNF] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítomos en TNF.
- (⁵) Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.

Ejemplo 15: Dominios VH (y, en particular, Nanobodies) contra c-Met, y compuestos de la invención que comprenden los mismos

5 Un aspecto específico, los ISVD de la invención y más en particular los Nanobodies de la invención y compuestos de la invención pueden estar dirigidos contra c-Met.

10 Un ISVD de la invención contra c-Met en general comprende: (i) secuencias flanqueantes adecuadas que comprenden adecuadamente los residuos aminoácidos/mutaciones de la invención como se define por las reivindicaciones; así como (ii) secuencias CDR que permiten que el dominio VH de la invención se una específicamente a c-Met. Además, dicho dominio VH de la invención contra c-Met también puede tener adecuadamente una prolongación C terminal como se describe en este documento, en particular cuando dicho dominio VH es monovalente o forma el extremo C terminal del compuesto de la divulgación en que dicho dominio VH está presente (de nuevo, como se describe
 15 adicionalmente en este documento).

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra c-Met descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

Por tanto, en un aspecto particular, la presente divulgación se refiere a un dominio VH (y en particular un ISVD) que está dirigido contra c-Met, en que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). En particular, en dichos dominios VH contra c-Met: el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q; de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v).

El dominio VH de la invención contra c-Met es un ISVD (y más en particular un Nanobody) como se define por las reivindicaciones, contra c-Met. En este documento se describe una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t1/2 beta, en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que también puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).

Además, dicho ISVD puede tener adecuadamente una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento y en el documento WO 12/175741), en particular cuando dicho ISVD forma el extremo C terminal de una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende el mismo (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

En un aspecto preferido, los ISVD de la invención contra c-Met comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 353 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 353; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 354 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 354; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 355 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 355.

Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra c-Met de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 353; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 354; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 355.

En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra c-Met es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 352 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 352), en que:

el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q; de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). Las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos precedentes.

En otro aspecto preferido, los ISVD de la invención contra c-Met comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 371 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una

diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 371; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 372 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 372; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 373 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 373.

Más preferiblemente, en dicho ISVD de la invención contra c-Met de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 371; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 372; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 373.

En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra c-Met es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 370 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 370), en que:

el residuo aminoácido en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y

el residuo aminoácido en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y

el residuo aminoácido en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y

el residuo aminoácido en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y

el residuo aminoácido en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y

el residuo aminoácido en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y

el residuo aminoácido en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;

de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). De nuevo, las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos precedentes.

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra c-Met se enumeran en la figura 18A como las SEQ ID NO: 363 a 365 y en la figura 18B como las SEQ ID NO: 381 a 383, respectivamente; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

La divulgación también se refiere a un compuesto de la divulgación contra c-Met, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 363 a 365 y/o 381 a 383. Dichos compuestos de la divulgación contra c-Met de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla Y a continuación.

Como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2013/045707, una clase particularmente preferida de compuestos basados en Nanobody contra c-Met son compuestos biparatópicos. Por tanto, en un aspecto de la divulgación, un compuesto de la divulgación contra c-Met es una construcción biparatópica que comprende un ISV que es la SEQ ID NO: 352 o (preferiblemente) un ISV de la invención que se ha derivado de la SEQ ID NO: 352 (como se describe en este ejemplo 15) y un ISV que es la SEQ ID NO: 370 o (preferiblemente) un ISV de la invención que se ha derivado de la SEQ ID NO: 370 (como se describe en este ejemplo 15), con la condición de que al menos uno (y preferiblemente los dos) de estos ISV sean ISV de la invención. Dichas construcciones biparatópicas también pueden tener semivida prolongada (es decir, por medio de un ISV de unión a seroalbúmina). Algunos ejemplos específicos de dichas construcciones biparatópicas se proporcionan en las SEQ ID NO: 676 a 693. Además, las construcciones biespecíficas contra c-Met también pueden comprender un ISV contra VEGF o EGFR. Se hace referencia, de nuevo, al documento WO 2014/341309.

Algunos ejemplos específicamente preferidos de compuestos de la divulgación contra c-Met se proporcionan en las figuras 28A y 28B como las SEQ ID NO: 676 a 694; y cada uno de estos compuestos forma un aspecto adicional de la divulgación. Por tanto, en otro aspecto, la divulgación se refiere a un polipéptido que está dirigido contra c-Met y que tiene una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 676 a 694. Más en general, los compuestos contra c-Met pueden ser como se describe en el documento WO 2013/045707, pero que comprenden ISV de la invención. También pueden usarse para los propósitos descritos en el documento WO 2013/045707.

Tabla Y: Ejemplos de compuestos de la divulgación contra c-Met.

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Monovalente	[c-Met]	[c-Met] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[c-Met]-X(n)	[c-Met] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[c-Met]-L ₁ -[SA]	[c-Met] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[c-Met]	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[c-Met]-L ₁ -[SA]-X(n)	[c-Met] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[c-Met]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente ⁽²⁾	[c-Met]-L ₁ -[c-Met]	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal ⁽²⁾	[c-Met]-L ₁ -[c-Met]-X(n)	Al menos una [c-Met] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada ⁽²⁾	[c-Met]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[SA]	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[c-Met]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[c-Met]	
	[SA]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[c-Met]	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽²⁾	[c-Met]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[SA]-X(n)	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[c-Met]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[c-Met]-X(n)	
	[SA]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[c-Met]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ⁽³⁾	[c-Met]-L ₁ -[Nb]	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[c-Met]	
	[c-Met]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[Nb]	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[c-Met]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[c-Met]	L ₂ = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[Nb]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[c-Met]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal ⁽³⁾	[c-Met]-L ₁ -[Nb] - X(n)	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[c-Met] - X(n)	
	[c-Met]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[Nb] - X(n)	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[c-Met]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[c-Met] - X(n)	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[c-Met] - X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[c-Met]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[SA]	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[c-Met]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[Nb]	
	[Nb]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[c-Met]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[c-Met] - L ₂ -[SA]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[c-Met] - L ₂ -[Nb]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[c-Met]	
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[c-Met]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[Nb] - L ₃ -[SA]	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[c-Met] - L ₃ -[SA]	
	[SA]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[c-Met]-L ₃ -[Nb]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[c-Met]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[c-Met]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[c-Met]-L ₃ -[SA]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽³⁾	[c-Met]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[SA]-X(n)	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[c-Met]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[Nb] - X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[c-Met] - X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[SA] - X(n)	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[c-Met] - L ₂ -[Nb] - X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[c-Met] - X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[c-Met]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[Nb] - L ₃ -[SA]-X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[c-Met] - L ₃ -[SA] - X(n)	
	[SA]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[c-Met]-L ₃ -[Nb] - X(n)	
	[SA]-L ₁ -[c-Met]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[c-Met]-X(n)	
	[c-Met]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[c-Met] - L ₃ -[SA]-X(n)	

Leyenda:

- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.

- Cada uno de L₁, L₂ y L₃ es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L₁, L₂ y L₃ puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.

- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741

- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

Notas:

⁽¹⁾ En esta tabla:

"Monovalente" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra c-Met. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

"Bivalente" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra c-Met (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

"Biespecífico" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra c-Met y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra c-Met presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra c-Met presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención

⁽²⁾: Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra c-Met, que están dirigidos contra diferentes epítomos en c-Met.

⁽³⁾: Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.

Notas:

(4) Preferiblemente, cada [c-Met] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [c-Met] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítomos en c-Met.

(5) Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.

Ejemplo 16: Dominios VH (y, en particular, Nanobodies) contra RANK-L, y compuestos que comprenden los mismos

5 En un aspecto específico, los ISVD de la invención y más en particular los Nanobodies de la invención y compuestos de la invención pueden estar dirigidos contra RANK-L

10 Un ISVD de la invención contra RANK-L en general comprende: (i) secuencias flanqueantes adecuadas que comprenden adecuadamente los residuos aminoacídicos/mutaciones de la invención como se define por las reivindicaciones; así como (ii) secuencias CDR que permiten que el ISVD de la invención se una específicamente a RANK-L. Además, dicho ISVD de la invención contra RANK-L también puede tener adecuadamente una prolongación C terminal como se describe en este documento, en particular, cuando dicho ISVD es monovalente o forma el extremo C terminal del compuesto de la divulgación, en que dicho dominio VH está presente (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

15 De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra RANK-L descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

20 Por tanto, en un aspecto particular, la presente divulgación se refiere a un dominio VH (y en particular un ISVD) que está dirigido contra RANK-L, en que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). En particular, en dichos dominios VH contra RANK-L: el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q; de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v).

40 El dominio VH de la invención contra RANK-L es un ISVD (y más en particular un Nanobody) como se define por las reivindicaciones, contra RANK-L. En este documento se describe una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t_{1/2} beta, en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que también puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).

45 Además, dicho ISVD puede tener adecuadamente una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento y en el documento WO 12/175741), en particular cuando dicho ISVD forma el extremo C terminal de una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende el mismo (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

50 En un aspecto preferido, los ISVD de la invención contra RANK-L comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 389 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 389; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 390 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 390; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID

NO: 391 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 391.

5 Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra RANK-L de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 389; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 390; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 391.

En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra RANK-L es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 388 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 388), en que:

10 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
 15 el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q; de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). Las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos
 20 precedentes.

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra RANK-L se enumeran en la figura 19 como las SEQ ID NO: 399 a 401; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

25 La divulgación también se refiere a un compuesto contra RANK-L, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 399 a 401. Dichos compuestos de la divulgación contra RANK-L de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla Z a continuación.

35 Algunos ejemplos especialmente preferidos de compuestos de la divulgación contra RANK-L se proporcionan en la figura 29 como las SEQ ID NO: 694 a 729; y cada uno de estos compuestos forma un aspecto adicional de la divulgación. Por tanto, en otro aspecto, la divulgación se refiere a un polipéptido que está dirigido contra RANK-L y que tiene una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 694 a 729.

40 Más en general, los compuestos contra RANK-L pueden ser como se describe en el documento WO 2008/142164, pero que comprenden ISV de la invención. También pueden usarse para los propósitos descritos en el documento WO 2008/142164.

Tabla Z: Ejemplos de compuestos de la divulgación contra RANK-L.

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Monovalente	[RANK-L]	[RANK-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[RANK-L]-X(n)	[RANK-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[RANK-L]-L ₁ -[SA]	[RANK-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[RANK-L]	
		[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[RANK-L]-L ₁ -[SA]-X(n)	[RANK-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[SA]-L ₁ -[RANK-L] - X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente ⁽²⁾	[RANK-L]-L ₁ -[RANK-L]	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal ⁽²⁾	[RANK-L]-L ₁ -[RANK-L]-X(n)	Al menos una [RANK-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada ⁽²⁾	[RANK-L]-L ₁ -[RANK-L]-L ₂ -[SA] [RANK-L]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[RANK-L]	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ [SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽²⁾	[RANK-L]-L ₁ -[RANK-L]-L ₂ -[SA] - X(n) [RANK-L]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[RANK-L] - X(n) [SA]-L ₁ -[RANK-L]-L ₂ -[RANK-L] - X(n)	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ [SA] = (véase la leyenda debajo) L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ⁽³⁾	[RANK-L]-L ₁ -[Nb] [Nb]-L ₁ -[RANK-L] [RANK-L]-L ₁ -[RANK-L]-L ₂ -[Nb] [RANK-L]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[RANK-L] [Nb]-L ₁ -[RANK-L]-L ₂ -[RANK-L]	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾ L ₁ = (véase la leyenda debajo) L ₂ = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal ⁽³⁾	[RANK-L]-L ₁ -[Nb] - X(n) [Nb]-L ₁ -[RANK-L] - X(n)	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[RANK-L]-L ₁ - [RANK-L]-L ₂ -[Nb] - X(n)	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[RANK-L]-L ₁ -[Nb]- L ₂ -[RANK-L] -X(n)	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[RANK-L]- L ₂ -[RANK-L] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[RANK-L]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[SA]	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[RANK-L]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[Nb]	
	[Nb]-L ₁ -[SA] -L ₂ - [RANK-L]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[RANK-L] - L ₂ -[SA]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[RANK-L] - L ₂ -[Nb]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb] -L ₂ - [RANK-L]	
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[RANK-L]-L ₁ - [RANK-L]-L ₂ -[Nb] - L ₃ -[SA]	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[RANK-L]- L ₂ -[RANK-L] -L ₃ - [SA]	
	[SA]-L ₁ -[RANK-L]- L ₂ -[RANK-L]-L ₃ - [Nb]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[RANK-L]- L ₂ -[Nb]-L ₃ -[RANK-L]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[RANK-L]-L ₁ -[Nb]- L ₂ -[RANK-L]-L ₃ - [SA]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽³⁾	[RANK-L]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[SA] -X(n)	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[RANK-L]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[Nb] -X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[SA] -L ₂ - [RANK-L] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[RANK-L] - L ₂ -[SA] -X(n)	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[RANK-L] - L ₂ -[Nb] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb] -L ₂ - [RANK-L] -X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[RANK-L]-L ₁ - [RANK-L]-L ₂ -[Nb] - L ₃ -[SA] -X(n)	

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[Nb]-L ₁ -[RANK-L]-L ₂ -[RANK-L]-L ₃ -[SA]-X(n)	
	[SA]-L ₁ -[RANK-L]-L ₂ -[RANK-L]-L ₃ -[Nb]-X(n)	
	[SA]-L ₁ -[RANK-L]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[RANK-L]-X(n)	
	[RANK-L]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[RANK-L]-L ₃ -[SA]-X(n)	

Leyenda:

- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.

- Cada uno de L₁, L₂ y L₃ es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L₁, L₂ y L₃ puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.

- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741

- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

Notas:

⁽¹⁾ En esta tabla:

"*Monovalente*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra RANK-L. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

"*Bivalente*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra RANK-L (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

"*Biespecífico*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra RANK-L y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra RANK-L presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra RANK-L presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención

⁽²⁾: Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra RANK-L, que están dirigidos contra diferentes epítopos en RANK-L.

⁽³⁾: Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.

⁽⁴⁾ Preferiblemente, cada [RANK-L] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [RANK-L] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítopos en RANK-L.

⁽⁵⁾ Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.

Ejemplo 17: Dominios VH (y, en particular, Nanobodies) contra CXCR-7, y compuestos que comprenden los mismos

5 En un aspecto específico, los ISVD de la invención y más en particular los Nanobodies de la invención y compuestos de la invención pueden estar dirigidos contra CXCR-7.

10 Un ISVD de la invención contra CXCR-7 en general comprende: (i) secuencias flanqueantes adecuadas que comprenden adecuadamente los residuos aminoacídicos/mutaciones de la invención como se define por las reivindicaciones; así como (ii) secuencias CDR que permiten que el ISVD de la invención se una específicamente a CXCR-7. Además, dicho ISVD de la invención contra CXCR-7 también puede tener adecuadamente una prolongación C terminal como se describe en este documento, en particular cuando dicho ISVD es monovalente o forma el extremo C terminal del compuesto de la divulgación en que dicho ISVD está presente (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

15 De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra CXCR-7 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

20 Por tanto, en un aspecto particular, la presente divulgación se refiere a un dominio VH (y en particular un ISVD) que está dirigido contra CXCR-7, en que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). En particular, en dichos dominios VH contra CXCR-7:
 25 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 30 el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 35 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v).

40 El dominio VH de la invención contra CXCR-7 es un ISVD (y más en particular un Nanobody) como se define por las reivindicaciones, contra CXCR-7. En este documento se describe una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t1/2 beta, en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que
 45 también puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).

Además, dicho ISVD puede tener adecuadamente una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento y en el documento WO 12/175741), en particular cuando dicho ISVD forma el extremo C terminal de una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende el mismo (de nuevo, como se describe
 50 adicionalmente en este documento).

En un aspecto preferido, los ISVD de la invención contra CXCR-7 comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 407 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una
 55 diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 407; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 408 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 408; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 409 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 409.

60 Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra CXCR-7 de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 407; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 408; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 409.

En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra CXCR-7 es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 406 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 406), en que:

5 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
 10 el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). Las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos precedentes.

15 En otro aspecto preferido, los ISVD de la invención contra CXCR-7 comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 425 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 425; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 426 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 426; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 427 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 427.

20 Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra CXCR-7 de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 425; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 426; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 427.

25 En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra CXCR-7 es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 424 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 424), en que:

30 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
 el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
 el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
 35 el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
 el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). De nuevo, las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos precedentes.

40 Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra CXCR-7 se enumeran en la figura 20A como las SEQ ID NO: 417 a 419 y en la figura 20B como las SEQ ID NO: 435 a 437; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

45 La divulgación también se refiere a un compuesto contra CXCR-7, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 417 a 419 y/o 435 a 437. Dichos compuestos de la divulgación contra CXCR-7 de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla AA a continuación.

50 Como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2012/130874, una clase particularmente preferida de compuestos basados en Nanobody contra CXCR7 son compuestos biparatópicos. Por tanto, en un aspecto de la divulgación, un compuesto de la divulgación contra CXCR-7 es una construcción biparatópica que comprende un ISV que es la SEQ ID NO: 406 o (preferiblemente) un ISV de la invención que se ha derivado de la SEQ ID NO: 406 (como se describe en este ejemplo 17) y un ISV que es la SEQ ID NO: 424 o (preferiblemente) un ISV de la invención que se ha derivado de la SEQ ID NO: 424 (como se describe en este ejemplo 17), con la condición de que al menos uno (y preferiblemente los dos) de estos ISV sean ISV de la invención. Dichas construcciones biparatópicas también pueden tener semivida prolongada (es decir, por medio de un ISV de unión a seroalbúmina).

55 Más en general, los compuestos contra CXCR-7 pueden ser como se describe en el documento WO 2012/130874, pero que comprenden ISV de la invención. También pueden usarse para los propósitos descritos en el documento WO 2012/130874.

Tabla AA: Ejemplos de compuestos de la divulgación contra CXCR-7.

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Monovalente	[CXCR-7]	[CXCR-7] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[CXCR-7]-X(n)	[CXCR-7] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[CXCR-7]-L ₁ -[SA]	[CXCR-7] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[CXCR-7]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[CXCR-7]-L ₁ -[SA]-X(n)	[CXCR-7] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[CXCR-7]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
		X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente ⁽²⁾	[CXCR-7]-L ₁ -[CXCR-7]	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal ⁽²⁾	[CXCR-7]-L ₁ -[CXCR-7]-X(n)	Al menos una [CXCR-7] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
		X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada ⁽²⁾	[CXCR-7]-L ₁ -[CXCR-7]-L ₂ -[SA]	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[CXCR-7]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[CXCR-7]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[CXCR-7]-L ₂ -[CXCR-7]	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
		L ₂ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽²⁾	[CXCR-7]-L ₁ -[CXCR-7]-L ₂ -[SA]-X(n)	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[CXCR-7]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[CXCR-7]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[CXCR-7]-L ₂ -[CXCR-7]-X(n)	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
		L ₂ = (véase la leyenda debajo)
		X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ⁽³⁾	[CXCR-7]-L ₁ -[Nb]	

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-7]	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[CXCR-7]-L ₁ - [CXCR-7]-L ₂ -[Nb]	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[CXCR-7]-L ₁ -[Nb]- L ₂ -[CXCR-7]	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-7]- L ₂ -[CXCR-7]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal (3)	[CXCR-7]-L ₁ -[Nb] - X(n)	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-7] - X(n)	
	[CXCR-7]-L ₁ - [CXCR-7]-L ₂ -[Nb] - X(n)	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[CXCR-7]-L ₁ -[Nb]- L ₂ -[CXCR-7] -X(n)	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-7]- L ₂ -[CXCR-7] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
		[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[CXCR-7]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[SA]	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[CXCR-7]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[Nb]	
	[Nb]-L ₁ -[SA] -L ₂ - [CXCR-7]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-7] - L ₂ -[SA]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[CXCR-7] - L ₂ -[Nb]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb] -L ₂ - [CXCR-7]	
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[CXCR-7]-L ₁ - [CXCR-7]-L ₂ -[Nb] - L ₃ -[SA]	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-7]- L ₂ -[CXCR-7] - L ₃ - [SA]	
	[SA]-L ₁ -[CXCR-7]- L ₂ -[CXCR-7]-L ₃ - [Nb]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[CXCR-7]- L ₂ -[Nb]-L ₃ -[CXCR- 7]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[CXCR-7]-L ₁ -[Nb]- L ₂ -[CXCR-7]-L ₃ - [SA]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽³⁾	[CXCR-7]-L ₁ -[Nb] - L ₂ -[SA] -X(n)	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[CXCR-7]-L ₁ -[SA] - L ₂ -[Nb] -X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[SA] -L ₂ - [CXCR-7] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-7] - L ₂ -[SA] -X(n)	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[CXCR-7] - L ₂ -[Nb] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb] -L ₂ - [CXCR-7] -X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[CXCR-7]-L ₁ - [CXCR-7]-L ₂ -[Nb] - L ₃ -[SA] -X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[CXCR-7]- L ₂ -[CXCR-7] -L ₃ - [SA] -X(n)	
	[SA]-L ₁ -[CXCR-7]- L ₂ -[CXCR-7]-L ₃ - [Nb] -X(n)	
	[SA]-L ₁ -[CXCR-7]- L ₂ -[Nb]-L ₃ -[CXCR-7]-X(n)	
[CXCR-7]-L ₁ -[Nb]- L ₂ -[CXCR-7] -L ₃ - [SA]-X(n)		

Leyenda:

- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.

- Cada uno de L₁, L₂ y L₃ es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L₁, L₂ y L₃ puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.

- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741

- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

Notas:

⁽¹⁾ En esta tabla:

"*Monovalente*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra CXCR-7. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

"*Bivalente*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra CXCR-7 (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).

"*Biespecífico*" en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra CXCR-7 y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una

Notas:
diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina). En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra CXCR-7 presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra CXCR-7 presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención
(²): Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra CXCR-7, que están dirigidos contra diferentes epítomos en CXCR-7.
(³): Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.
(⁴) Preferiblemente, cada [CXCR-7] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [CXCR-7] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítomos en CXCR-7.
(⁵) Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.

Ejemplo 18: Dominios VH (y, en particular, Nanobodies) contra A-beta, y compuestos que comprenden los mismos

- 5 En un aspecto específico, los ISVD de la invención y más en particular los Nanobodies de la invención y compuestos de la invención pueden estar dirigidos contra A-beta.

10 Un ISVD de la invención contra A-beta en general comprende: (i) secuencias flanqueantes adecuadas que comprenden adecuadamente los residuos aminoacídicos/mutaciones de la invención como se define por las reivindicaciones; así como (ii) secuencias CDR que permiten que el ISVD de la invención se una específicamente a A-beta. Además, dicho ISVD de la invención contra A-beta también puede tener adecuadamente una prolongación C terminal como se describe en este documento, en particular cuando dicho ISVD es monovalente o forma el extremo C terminal del compuesto de la divulgación en que dicho ISVD está presente (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

15 De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra A-beta descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

20 Por tanto, en un aspecto particular, la presente divulgación se refiere a un dominio VH (y en particular un ISVD) que está dirigido contra A-beta, en que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). En particular, en dichos dominios VH contra A-beta:
 25 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
 30 el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q;
 35 de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v).

40 El dominio VH de la invención contra A-beta es un ISVD (y más en particular un Nanobody) como se define por las reivindicaciones, contra A-beta. En este documento se describe una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida

5 aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t_{1/2} beta, en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que también puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).

10 Además, dicho ISVD puede tener adecuadamente una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento y en el documento WO 12/175741), en particular cuando dicho ISVD forma el extremo C terminal de una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende el mismo (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento).

15 En un aspecto preferido, los ISVD de la invención contra A-beta comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 461 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 461; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 462 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 462; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 463 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 463.

20 Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra A-beta de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 461; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 462; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 463.

25 En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra A-beta es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 460 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 460), en que:

30 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q; de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). Las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos precedentes.

40 En otro aspecto preferido, los ISVD de la invención contra A-beta comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 479 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 479; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 480 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 480; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 481 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 481.

45 Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra A-beta de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 479; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 480; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 481.

50 En un aspecto específico, un Nanobody de la divulgación contra A-beta es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 478 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 478), en que:

55 el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente se elige adecuadamente de S, K o Q; de modo que (i) la posición 112 es K o Q; o (ii) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es T; o (iv) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (v) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (v). De nuevo, las CDR de dicho ISV son preferiblemente como se define en los dos párrafos precedentes.

65 Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la divulgación contra A-beta se enumeran en la figura 21A como las SEQ ID NO: 464 a 477 y en la figura 21B como las SEQ ID NO: 482 a 495.

La divulgación también se refiere a un compuesto contra A-beta, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la divulgación de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Dichos compuestos de la divulgación contra A-beta de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla BB a continuación.

Como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2006/040153 y, en particular, como se describe en el documento EP2542579, una clase particularmente preferida de compuestos basados en Nanobody contra A-beta son compuestos biparatópicos. Por tanto, en un aspecto de la divulgación, un compuesto de la divulgación contra A-beta es una construcción biparatópica que comprende un ISV que es la SEQ ID NO: 460 o (preferiblemente) un ISV de la invención que se ha derivado de la SEQ ID NO: 460 (como se describe en este ejemplo 17) y un ISV que es la SEQ ID NO: 478 o (preferiblemente) un ISV de la invención que se ha derivado de la SEQ ID NO: 478 (como se describe en este ejemplo 17), con la condición de que al menos uno (y preferiblemente los dos) de estos ISV sean ISV de la invención. Dichas construcciones biparatópicas también pueden tener semivida prolongada (es decir, por medio de un ISV de unión a seroalbúmina). Algunos ejemplos específicos de dichas construcciones biparatópicas se proporcionan en las SEQ ID NO: 730 a 766.

Algunos ejemplos especialmente preferidos de compuestos de la divulgación contra A-beta se proporcionan en la figura 30 como las SEQ ID NO: 730 a 766; y cada uno de estos compuestos forma un aspecto adicional de la divulgación. Por tanto, en otro aspecto, la divulgación se refiere a un polipéptido que está dirigido contra A-beta y que tiene una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 730 a 766. Más en general, los compuestos contra A-beta pueden ser como se describe en el documento WO 2006/040153 y, en particular, como se describe en el documento EP2542579, pero que comprenden ISV de la invención. También pueden usarse para los propósitos descritos en el documento WO 2006/040153 y, en particular, en el documento EP2542579.

Tabla BB: Ejemplos de compuestos de la divulgación contra A-beta.

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Monovalente	[A-beta]	[A-beta] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[A-beta]-X(n)	[A-beta] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[A-beta]-L ₁ -[SA]	[A-beta] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[A-beta]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[A-beta]-L ₁ -[SA]-X(n)	[A-beta] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L ₁ -[A-beta]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
		X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente ⁽²⁾	[A-beta]-L ₁ -[A-beta]	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal ⁽²⁾	[A-beta]-L ₁ -[A-beta]-X(n)	Al menos una [A-beta] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
		X(n) = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Bivalente/semivida prolongada ⁽²⁾	[A-beta]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[SA]	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[A-beta]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[A-beta]	
	[SA]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[A-beta]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
		L ₂ = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal ⁽²⁾	[A-beta]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[SA]-X(n)	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[A-beta]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[A-beta]-X(n)	
	[SA]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[A-beta]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L ₁ = (véase la leyenda debajo)
		L ₂ = (véase la leyenda debajo)
		X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ⁽³⁾	[A-beta]-L ₁ -[Nb]	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[A-beta]	
	[A-beta]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[Nb]	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[A-beta]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[A-beta]	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[A-beta]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal (3)	[A-beta]-L ₁ -[Nb]-X(n)	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[Nb]-L ₁ -[A-beta]-X(n)	
	[A-beta]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[Nb]-X(n)	L ₁ = (véase la leyenda debajo)
	[A-beta]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[A-beta]-X(n)	L ₂ = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[A-beta]-X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
		[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ⁽³⁾	[A-beta]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[SA]	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ⁽⁴⁾
	[A-beta]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[Nb]	
	[Nb]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[A-beta]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[SA]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[Nb]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción(1)	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[SA]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[A-beta]	
Biespecífico/semivida prolongada (3)	[A-beta]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[SA]	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4)
	[Nb]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[A-beta]-L ₃ -[SA]	
	[SA]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[A-beta]-L ₃ -[Nb]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[A-beta]	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[A-beta]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[A-beta]-L ₃ -[SA]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal (3)	[A-beta]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[SA]-X(n)	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4)
	[A-beta]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[Nb]-X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[SA]-L ₂ -[A-beta]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[SA]-X(n)	L ₁ , L ₂ , L ₃ (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[Nb]-X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[12345]-X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[A-beta]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[SA]-X(n)	
	[Nb]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[A-beta]-L ₃ -[SA]-X(n)	
	[SA]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[A-beta]-L ₃ -[Nb]-X(n)	
	[SA]-L ₁ -[A-beta]-L ₂ -[Nb]-L ₃ -[A-beta]-X(n)	
	[A-beta]-L ₁ -[Nb]-L ₂ -[A-beta]-L ₃ -[SA]-X(n)	
Leyenda:		
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.		

Polipéptido/construcción ⁽¹⁾	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
- Cada uno de L ₁ , L ₂ y L ₃ es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L ₁ , L ₂ y L ₃ puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.		
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741		
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.		

Notas:
<p>(¹) En esta tabla: <i>"Monovalente"</i> en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra A-beta. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina). <i>"Bivalente"</i> en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra A-beta (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina). <i>"Biespecífico"</i> en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra A-beta y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina). En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra A-beta presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra A-beta presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención</p>
<p>(³): Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.</p>
<p>(⁴) Preferiblemente, cada [A-beta] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [A-beta] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítomos en A-beta.</p>
<p>(⁵) Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.</p>

Ejemplo 19: Ensayo de construcciones anti-A-beta para la unión por anticuerpos preexistentes

- 5 Tres construcciones anti-A-beta de semivida prolongada (con la fórmula general [A-beta-1]-9GS-ALB8-9GS-[A-beta-2]-A) se ensayaron y se compararon para la unión por anticuerpos preexistentes, usando el protocolo general descrito en este documento. Las dos construcciones tenían las mutaciones indicadas de la invención (como se define por las reivindicaciones) en los tres elementos básicos (es decir, en los dos Nanobodies anti-A-beta y en el Nanobody de unión a seroalbúmina). La construcción de referencia (SEQ ID NO:766) no tenía mutaciones de la invención (como se define por las reivindicaciones) en ninguno de los elementos básicos. Todas las construcciones ensayadas tienen una alanina C terminal. Los resultados se dan en la tabla CC-1 y en la figura 31A.
- 10

Tabla CC-1: Ensayo de construcciones anti-A-beta para la unión por anticuerpos preexistentes

Nanobodies ensayados en 92 muestras (sujetos sanos)	N.º de ref. en la figura 30A	Nivel de unión a los 125 segundos < 10 UR	Nivel de unión a los 125 segundos < 20 UR	Nivel de unión a los 125 segundos > 20 UR
SEQ ID NO: 766 (referencia)	(1)	0	1	91
SEQ ID NO: 733 (invención: L11V + V89L)	(2)	11	41	51
SEQ ID NO: 749 (invención: L11V + V89L + T110K)	(3)	16	56	36

5 Los Nanobodies anti-A-beta que estaban presentes en el extremo C terminal de las construcciones también se ensayaron por separado como construcciones monovalentes (con una alanina C terminal). Los resultados se dan en la tabla CC-2 y en la figura 31A.

Tabla CC-2: Ensayo de Nanobodies anti-A-beta monovalentes para la unión por anticuerpos preexistentes

10

Nanobodies ensayados en 145 muestras (sujetos sanos)	N.º de ref. en la figura 30A	Nivel de unión a los 125 segundos < 10 UR	Nivel de unión a los 125 segundos < 20 UR	Nivel de unión a los 125 segundos > 20 UR
SEQ ID NO: 478 (referencia) (*)	(1)	67	87	58
SEQ ID NO: 489 (invención: L11V + V89L) (*)	(2)	74	103	42
SEQ ID NO: 490 (invención: L11V + V89L + T110K) (*)	(3)	116	138	7

(*) los tres Nanobodies monovalentes ensayados tenían una alanina C terminal añadida

Ejemplo 20: Aspectos generales de las proteínas de unión a seroalbúmina

15 Las tablas DD y EE a continuación proporcionan algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de unión a seroalbúmina de la invención, basados en Alb-8 (tabla DD) y Alb-23 (tabla EE), respectivamente.

20 Como se menciona, la divulgación también se refiere a un polipéptido, proteína, compuesto o construcción (y, en particular, un compuesto de la divulgación) que comprende uno de los Nanobodies de unión a seroalbúmina enumerados en la tabla DD o EE a continuación. Dicho polipéptido, proteína, compuesto o construcción (y, en particular, un compuesto de la divulgación) puede comprender además al menos uno (tal como uno, dos o tres) dominios de unión o unidades de unión (tal como un ISVD y, en particular, un ISV de la invención) que está dirigido contra al menos una diana terapéutica. Dicho polipéptido, proteína, compuesto o construcción, de nuevo, puede ser adecuadamente monoespecífico, biespecífico o trispecífico con respecto a la una o más dianas terapéuticas, y puede ser bivalente, trivalente, tetravalente o de mayor valencia. Habitualmente también contendrá conectores adecuados, y puede comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento.

30 En particular, dicho polipéptido, proteína, compuesto o construcción puede ser un compuesto de la divulgación (como se describe en este documento) y/o puede ser como se describe adicionalmente en este documento para los compuestos de la divulgación (incluyendo realizaciones preferidas para compuestos de la divulgación. Por tanto, los compuestos que comprenden ISVD y, en particular, Nanobodies son particularmente preferidos). Por consiguiente, los compuestos de la divulgación que comprenden uno de los Nanobodies de unión a seroalbúmina enumerados en la tabla DD o EE forman aspectos adicionales de la divulgación.

Tabla DD: Alb-8 (referencia) y variantes de Alb-8

SEQ ID NO:	Variante	Secuencia
46	Alb-8 (WO 06/122787)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
496	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
497	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
498	110K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
499	110Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
47	112K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
54	112Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
78	89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
109	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
123	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
500	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
501	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
502	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
503	11V + 112K	

ES 2 815 572 T3

SEQ ID NO:	Variante	Secuencia
		EVQLVESGGGVVQPQNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
504	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPQNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS

Tabla EE: Alb-23 (referencia) y variantes de Alb-23 de acuerdo con la invención

SEQ ID NO:	Variante	Secuencia
61	Alb-23 (WO 12/175400)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
505	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
506	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
507	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
508	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
62	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
69	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
86	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
116	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
130	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
509	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS

ES 2 815 572 T3

SEQ ID NO:	Variante	Secuencia
510	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
511	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
512	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
513	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada (ISVD), en que el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 11 es V, en el que los residuos aminoacídicos/posiciones se indican con la numeración de acuerdo con Kabat.
- 10 2. ISVD de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 1, que (i) contiene un aminoácido en la posición 110 que se elige de T, I, A, K o Q; (ii) contiene un aminoácido en la posición 112 que se elige de S, F, K o Q; y (iii) opcionalmente contiene una sustitución P14A o A14P y/o una sustitución Q108L.
- 15 3. ISVD de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 2, que (i) contiene un aminoácido en la posición 110 que se elige de T, K o Q; (ii) contiene un aminoácido en la posición 112 que se elige de S, K o Q; y (iii) opcionalmente contiene una sustitución P14A o A14P y/o una sustitución Q108L.
- 20 4. ISVD de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 3, que (i) contiene un aminoácido en la posición 110 que es T; (ii) contiene un aminoácido en la posición 112 que se elige de S; y (iii) opcionalmente contiene una sustitución P14A o A14P y/o una sustitución Q108L.
- 25 5. ISVD de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 3, que (i) contiene un aminoácido en la posición 110 que se elige de K o Q; (ii) contiene un aminoácido en la posición 112 que es S; y (iii) opcionalmente contiene una sustitución P14A o A14P y/o una sustitución Q108L.
- 30 6. ISVD de cadena pesada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en que dicho dominio VH contiene una prolongación C terminal (X)_n, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I).
- 35 7. ISVD de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 4 o 6, respectivamente, en que el extremo C terminal es VTVSS (SEQ ID NO: 76) o VTVSS(X)_n (SEQ ID NO: 77), respectivamente, en que X y n son como se definen en la reivindicación 6.
- 40 8. ISVD de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 1, en que el extremo C terminal del dominio VH es uno de: VTVSS (SEQ ID NO:76), VTVSS(X)_n (SEQ ID NO:77), VTVKS (SEQ ID NO:1), VTVKS(X)_n (SEQ ID NO:21), VTVQS (SEQ ID NO:2), VTVQS(X)_n (SEQ ID NO:22), VKVSS (SEQ ID NO: 95), VKVSS(X)_n (SEQ ID NO:97), VQVSS (SEQ ID NO: 96), VQVSS(X)_n (SEQ ID NO: 98), VZVZS (SEQ ID NO: 107, en que cada residuo aminoacídico Z es independientemente K o Q) o VZVZSX(n) (SEQ ID NO:108, en que cada residuo aminoacídico Z es independientemente K o Q), en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I).
- 45 9. ISVD de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 8, en que el extremo C terminal del dominio VH es uno de VTVSS (SEQ ID NO:76), VKVSS (SEQ ID NO: 95), VQVSS (SEQ ID NO: 96), VKVSS(X)_n (SEQ ID NO:97) o VQVSS(X)_n (SEQ ID NO: 98), en que X y n son como se definen en la reivindicación 8.
- 50 10. ISVD de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en que el extremo C terminal del dominio VH es uno de VTVSS (SEQ ID NO:76) o VTVSS(X)_n (SEQ ID NO:77), en que X y n son como se definen en la reivindicación 8.
- 55 11. ISVD de cadena pesada, en que:
 - el residuo aminoacídico en la posición 11 es V; y
 - el residuo aminoacídico en la posición 14 es uno de A o P; y
 - el residuo aminoacídico en la posición 41 es uno de A o P; y
 - el residuo aminoacídico en la posición 89 es L; y
 - el residuo aminoacídico en la posición 108 es uno de Q o L; y
 - el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de T, K o Q; y
 - el residuo aminoacídico en la posición 112 es uno de S, K o Q, en el que los residuos aminoacídicos/posiciones se indican con la numeración de acuerdo con Kabat.
- 60 12. ISVD de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 11, en que el residuo aminoacídico en la posición 110 es T.
- 65 13. ISVD de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 11, en que el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de K o Q.

- 5 14. ISVD de cadena pesada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en que dicho dominio VH contiene una prolongación C terminal (X)_n, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I).
- 10 15. ISVD de cadena pesada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es un dominio VHH, dominio VHH humanizado o dominio VH camelizado.
- 15 16. ISVD de cadena pesada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que puede unirse específicamente a seroalbúmina humana.
- 20 17. ISVD de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 16, en que el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 11 es V, que puede unirse específicamente a seroalbúmina humana, y dicho ISVD de cadena pesada tiene al menos un 80 %, preferiblemente al menos un 85 %, más preferiblemente al menos un 90 % tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia con al menos uno de Alb-1 (SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787), Alb-8 (SEQ ID NO: 46) y/o Alb-23 (SEQ ID NO:61).
- 25 18. ISVD de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, que puede unirse específicamente a seroalbúmina humana, en dicho ISVD de cadena pesada:
 - la CDR1 es la secuencia de aminoácidos SFGMS (SEQ ID NO:41);
 - la CDR2 es la secuencia de aminoácidos SISGSGSDTLYADSVKG (SEQ ID NO:42);
 - la CDR3 es la secuencia de aminoácidos GGSLSR (SEQ ID NO:43).
- 30 19. Colección de ISVD de cadena pesada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.
- 35 20. Colección de residuos de ácido nucleico que codifican ISVD de cadena pesada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.
21. Colección de acuerdo con la reivindicación 20, que es una colección de expresión.
22. Colección de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, que es una colección sintética.
23. Colección de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, que contiene al menos 100 secuencias diferentes, tal como al menos 1000 secuencias diferentes, en particular más de 10⁵ secuencias diferentes, más en particular más de 10⁶ secuencias diferentes, tal como de 10⁸ a 10¹⁰ o más secuencias diferentes.

Figura 1

Numeración de acuerdo con Kabat (VH)	Numeración de acuerdo con Chotia (VH)	Numeración Aho	IMGT
11	11	12	12
14	14	15	15
41	41	48	46
42	42	49	47
87	87	101	99
89	89	103	101
108	108	144	---
110	110	146	---
112	112	148	---

Fuente: <http://www.biochem.uzh.ch/plueckthun/antibody/Numbering/NumFrame.html>

Figura 2

SEQ ID NO:1	Extremo C terminal	VTVKS
SEQ ID NO:2	Extremo C terminal	VTVQS
SEQ ID NO:3	Secuencia FR4	WGQGTQVTVKS
SEQ ID NO:4	Secuencia FR4	WGKGTLVTVKS
SEQ ID NO:5	Secuencia FR4	RGQGTRVTVKS
SEQ ID NO:6	Secuencia FR4	WGLGTQVTISS
SEQ ID NO:7	Secuencia FR4	GSQGTQVTVKS
SEQ ID NO:8	Secuencia FR4	LRGGTQVTVKS
SEQ ID NO:9	Secuencia FR4	RGQGTLVTVKS
SEQ ID NO:10	Secuencia FR4	RSRGIQVTVKS
SEQ ID NO:11	Secuencia FR4	WGKGTQVTVKS
SEQ ID NO:12	Secuencia FR4	WGQGTQVTVQS
SEQ ID NO:13	Secuencia FR4	WGKGTLVTVQS
SEQ ID NO:14	Secuencia FR4	RGQGTRVTVQS
SEQ ID NO:15	Secuencia FR4	WGLGTQVTISS
SEQ ID NO:16	Secuencia FR4	GSQGTQVTVQS
SEQ ID NO:17	Secuencia FR4	LRGGTQVTVQS
SEQ ID NO:18	Secuencia FR4	RGQGTLVTVQS
SEQ ID NO:19	Secuencia FR4	RSRGIQVTVQS
SEQ ID NO:20	Secuencia FR4	WGKGTQVTVQS
SEQ ID NO:21	Extremo C terminal con prolongación C terminal	VTVKS(X) _n

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:22	Extremo C terminal con prolongación C terminal	VTVQS(X) _n
SEQ ID NO:23	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	WGQGTQVTVKS(X) _n
SEQ ID NO:24	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	WGKGTLVTVKS(X) _n
SEQ ID NO:25	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	RGQGTRVTVKS(X) _n
SEQ ID NO:26	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	WGLGTQVTISS(X) _n
SEQ ID NO:27	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	GSQGTQVTVKS(X) _n
SEQ ID NO:28	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	LRGGTQVTVKS(X) _n
SEQ ID NO:29	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	RGQGTLVTVKS(X) _n
SEQ ID NO:30	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	RSRGIQVTVKS(X) _n

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:31	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	WGKGTQVTVKS(X) _n
SEQ ID NO:32	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	WGQGTQVTVQS(X) _n
SEQ ID NO:33	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	WGKGLVTVQS(X) _n
SEQ ID NO:34	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	RGQGTRVTVQS(X) _n
SEQ ID NO:35	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	WGLGTQVTISS(X) _n
SEQ ID NO:36	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	GSQGTQVTVQS(X) _n
SEQ ID NO:37	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	LRGGTQVTVQS(X) _n
SEQ ID NO:38	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	RGQGLVTVQS(X) _n
SEQ ID NO:39	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	RSRGIQVTVQS(X) _n

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:40	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	WGKGTQVTVQS(X) _n
SEQ ID NO:41	Secuencia CDR1	SFGMS
SEQ ID NO:42	Secuencia CDR2	SISGSGSDTLYADSVKG
SEQ ID NO:43	Secuencia CDR3	GGSLSR
SEQ ID NO:44	Referencia A.	HHHHHHEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVSS
SEQ ID NO:45	Referencia B. SEQ ID NO:37 del documento W0 12/175741	HHHHHHEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVSSA
SEQ ID NO:46	Alb-8 (documento W0 06/122787)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVSS
SEQ ID NO:47	Alb-8 + 112K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVKS
SEQ ID NO:48	Alb-8 + 112K + A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVKSA
SEQ ID NO:49	Alb-8 + 112K + AA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVKSA A
SEQ ID NO:50	Alb-8 + 112K + AAA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVKSA AA
SEQ ID NO:51	Alb-8 + 112K + G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVKSG
SEQ ID NO:52	Alb-8 + 112K + GG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVKSG G

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:53	Alb-8 + 112K + GGG	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVKSG GG
SEQ ID NO:54	Alb-8 + 112Q	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVQS
SEQ ID NO:55	Alb-8 + 112Q + A	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVQSA
SEQ ID NO:56	Alb-8 + 112Q + AA	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVQSA A
SEQ ID NO:57	Alb-8 + 112Q + AAA	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVQSA AA
SEQ ID NO:58	Alb-8 + 112Q + G	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVQSG
SEQ ID NO:59	Alb-8 + 112Q + GG	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVQSG G
SEQ ID NO:60	Alb-8 + 112Q + GGG	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVQSG GG
SEQ ID NO:61	Alb-23 (documento W0 12/175400)	EVQLLESGGGLVQP GGSRL LSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSS
SEQ ID NO:62	Alb-23 + 112K	EVQLLESGGGLVQP GGSRL LSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVKS
SEQ ID NO:63	Alb-23 + 112K + A	EVQLLESGGGLVQP GGSRL LSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVKSA
SEQ ID NO:64	Alb-23 + 112K + AA	EVQLLESGGGLVQP GGSRL LSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVKSA A
SEQ ID NO:65	Alb-23 + 112K + AAA	EVQLLESGGGLVQP GGSRL LSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVKSA AA

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:66	Alb-23 + 112K +G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVKSG
SEQ ID NO:67	Alb-23 + 112K +GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVKSG G
SEQ ID NO:68	Alb-23 + 112K +GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVKSG GG
SEQ ID NO:69	Alb-23 + 112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVQS
SEQ ID NO:70	Alb-23 + 112Q +A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVQSA
SEQ ID NO:71	Alb-23 + 112Q +AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVQSA A
SEQ ID NO:72	Alb-23 + 112Q +AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVQSA AA
SEQ ID NO:73	Alb-23 + 112Q +G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVQSG
SEQ ID NO:74	Alb-23 + 112Q +GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVQSG G
SEQ ID NO:75	Alb-23 + 112Q +GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVQSG GG
SEQ ID NO:76	Extremo C terminal	VTVSS
SEQ ID NO:77	Extremo C terminal con prolongación C terminal	VTVSS(X) _n
SEQ ID NO:78	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVSS

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:79	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNACT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSA
SEQ ID NO:80	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNACT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSA A
SEQ ID NO:81	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNACT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSA AA
SEQ ID NO:82	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNACT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG
SEQ ID NO:83	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNACT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG G
SEQ ID NO:84	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNACT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG GG
SEQ ID NO:85	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLLES GGGLVQPGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSS
SEQ ID NO:86	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLLES GGGLVQPGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSA

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:87	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA A
SEQ ID NO:88	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA AA
SEQ ID NO:89	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG
SEQ ID NO:90	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG G
SEQ ID NO:91	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GG
SEQ ID NO:92	Nanobody A usado en el ejemplo 6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFN NYAMGWF RQAPGKEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISR DNAKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFE YDYSQGQTLVTVSS
SEQ ID NO:93	Nanobody B usado en el ejemplo 6	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
SEQ ID NO:94	Nanobody C usado en el ejemplo 6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYR HRPGEPRELVAITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTV YLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGGQTLVTV SS

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:95	Extremo C terminal	VKVSS
SEQ ID NO:96	Extremo C terminal	VQVSS
SEQ ID NO:97	Extremo C terminal	VKVSS(X)n
SEQ ID NO:98	Extremo C terminal	VQVSS(X)n
SEQ ID NO:99	Secuencia FR4	SSQGTLVTVKS
SEQ ID NO:100	Secuencia FR4	SSQGTLVTVQS
SEQ ID NO:101	Secuencia FR4	SSQGTLVKVSS
SEQ ID NO:102	Secuencia FR4	SSQGTLVQVSS
SEQ ID NO:103	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	SSQGTLVTVKS(X)n
SEQ ID NO:104	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	SSQGTLVTVQS(X)n
SEQ ID NO:105	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	SSQGTLVKVSS(X)n
SEQ ID NO:106	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	SSQGTLVQVSS(X)n
SEQ ID NO:107	Secuencia C terminal	VZVZS
SEQ ID NO:108	Secuencia C terminal	VZVZS(X)n
SEQ ID NO:109	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLVESGGGVVQP GNSLRRLS CAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:110	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
SEQ ID NO:111	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA A
SEQ ID NO:112	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA AA
SEQ ID NO:113	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG
SEQ ID NO:114	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG G
SEQ ID NO:115	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GG

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:116	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSS
SEQ ID NO:117	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSA
SEQ ID NO:118	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSA A
SEQ ID NO:119	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSA AA
SEQ ID NO:120	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG
SEQ ID NO:121	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG G

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:122	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLLESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG GG
SEQ ID NO:123	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVKVSS
SEQ ID NO:124	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVKVSSA
SEQ ID NO:125	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVKVSSA A
SEQ ID NO:126	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVKVSSA AA
SEQ ID NO:127	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVKVSSG

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:128	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNACT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG G
SEQ ID NO:129	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNACT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GG
SEQ ID NO:130	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNASKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
SEQ ID NO:131	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNASKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
SEQ ID NO:132	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNASKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA A
SEQ ID NO:133	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNASKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA AA

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:134	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG
SEQ ID NO:135	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG G
SEQ ID NO:136	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GG
<p>Nota: En las secuencias anteriores, siempre que $(X)_n$ está presente, representa una prolongación C terminal, con $n = 1, 2, 3, 4$ o 5 (preferiblemente $1, 2$ o 3, más preferiblemente 1 o 2, mucho más preferiblemente 1) y eligiéndose cada X independientemente de aminoácidos adecuados (preferiblemente de residuos aminoácidos de origen natural, más preferiblemente del grupo que consiste en A, G, V, L o I, siendo A y/o G particularmente preferidos).</p>		
<p>Nota: En las secuencias de la SEQ ID NO: 107 (VZVZS) y 108 (VZVZS$(X)_n$), cada Z es independientemente K o Q.</p>		

Figura 3

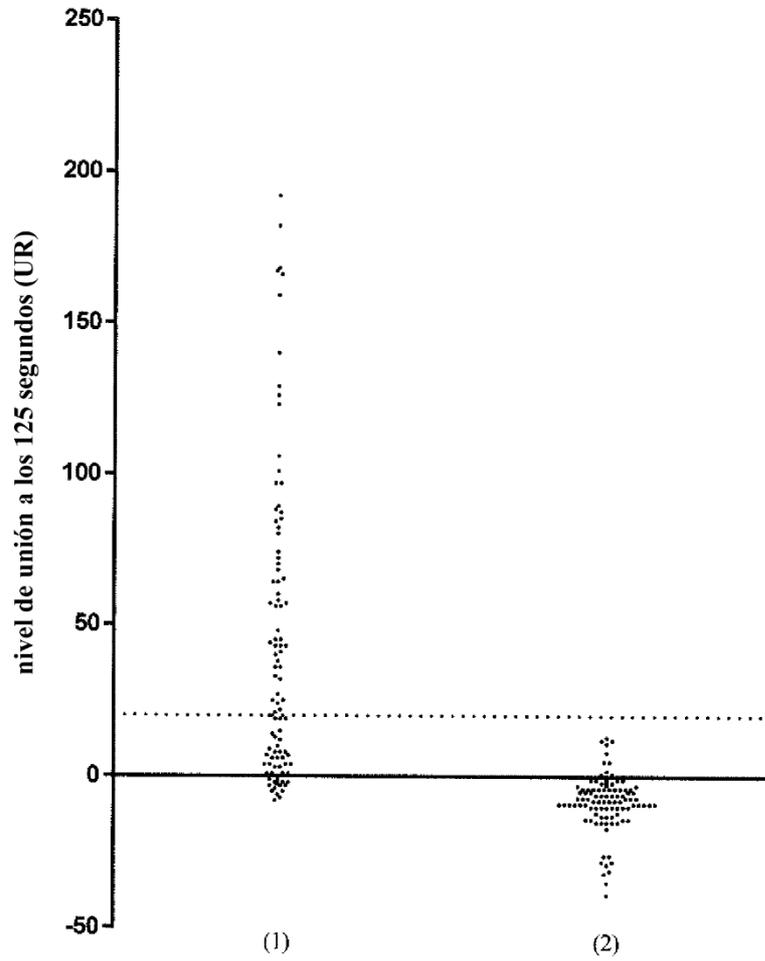


Figura 4

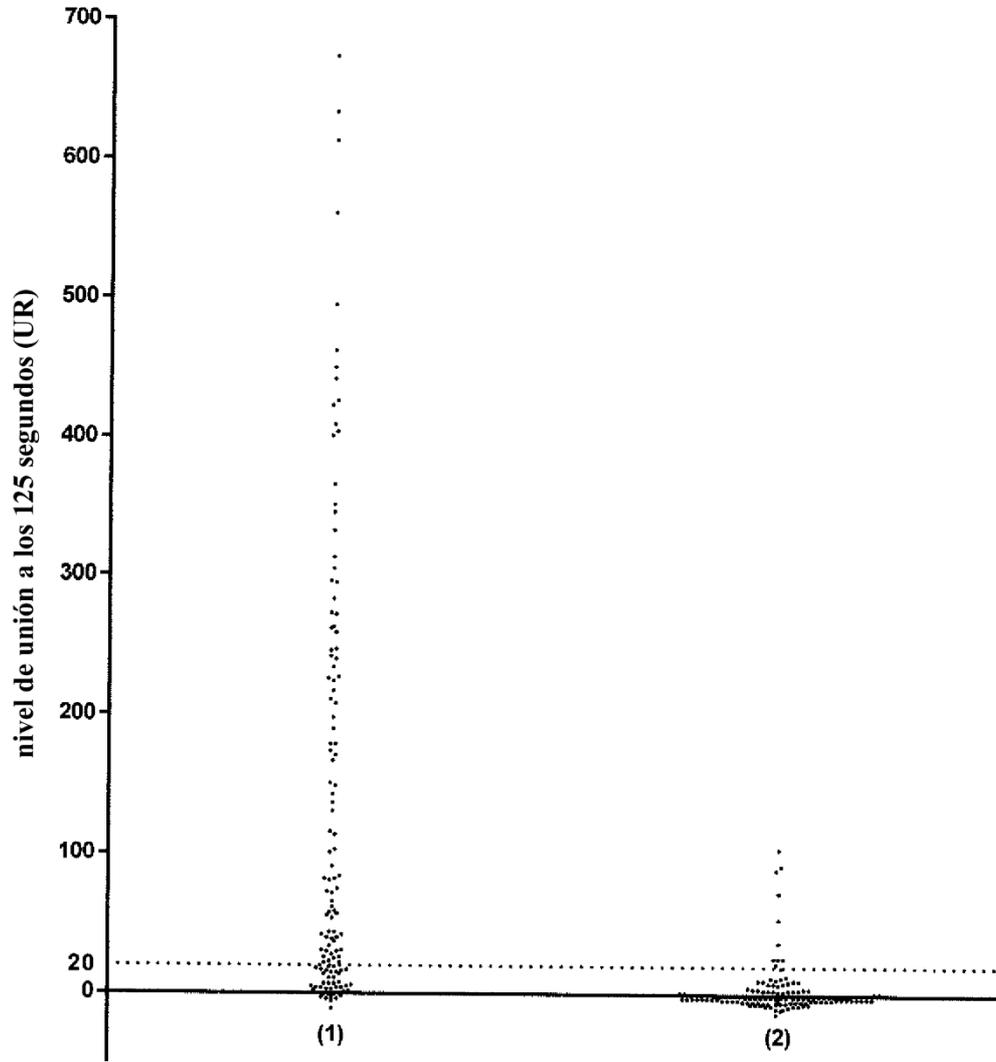


Figura 5

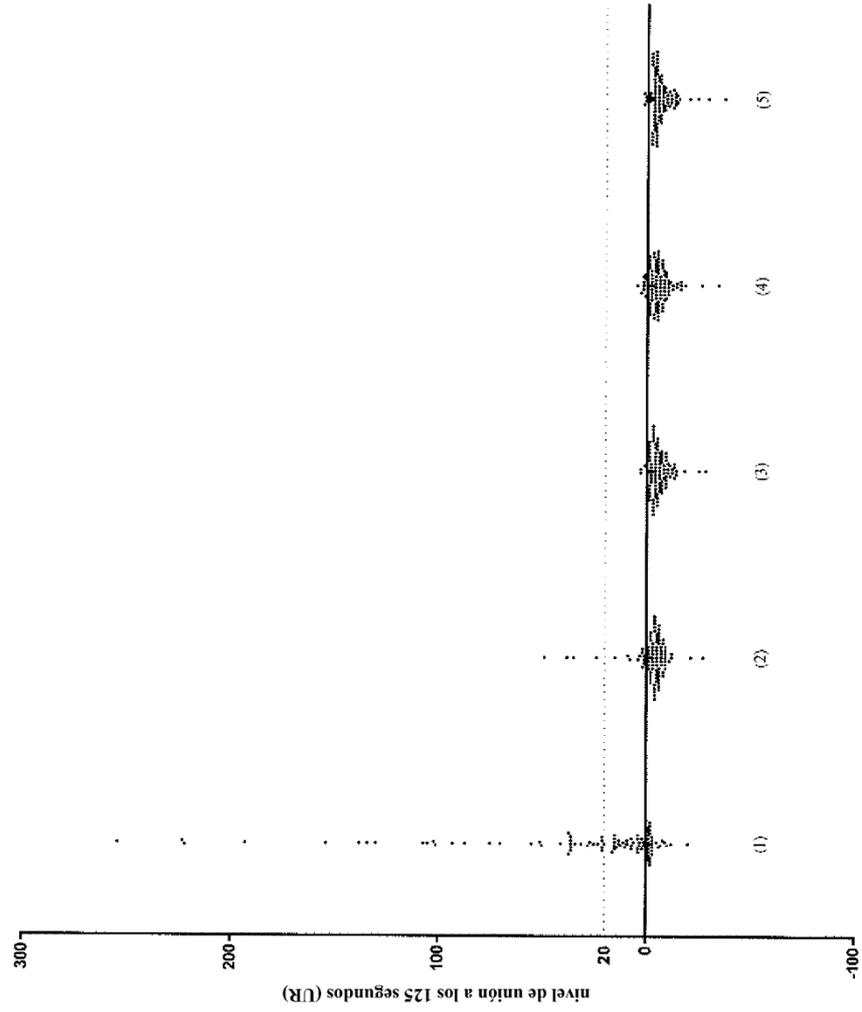
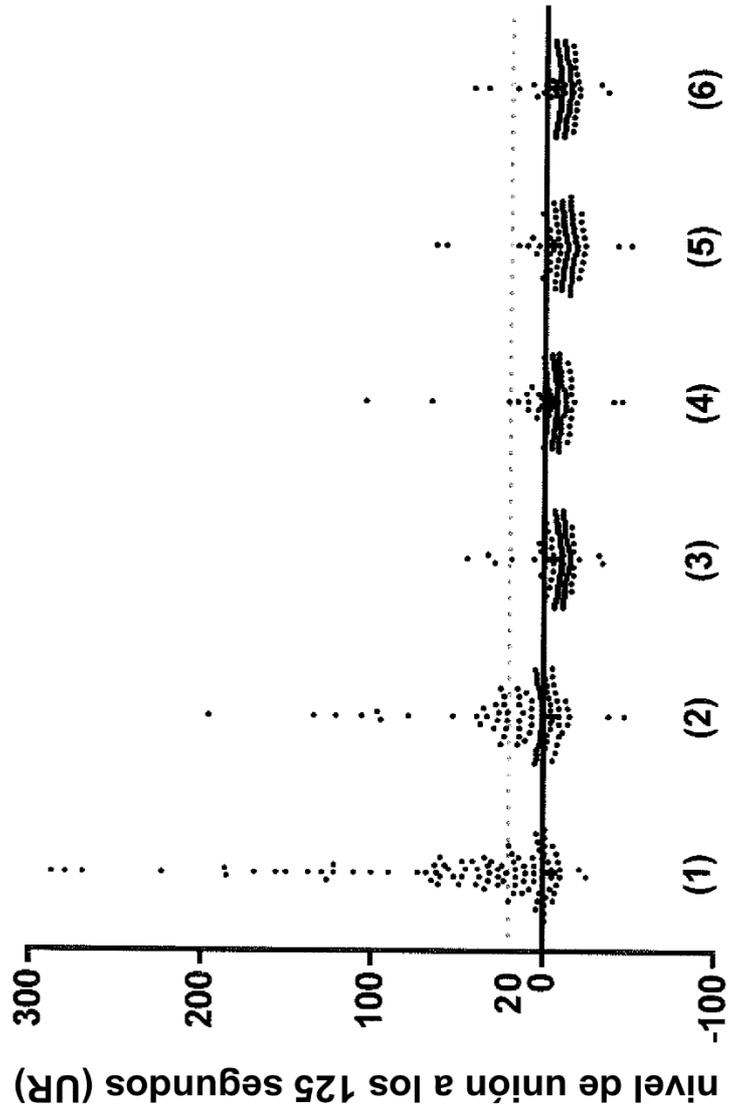


Figura 6



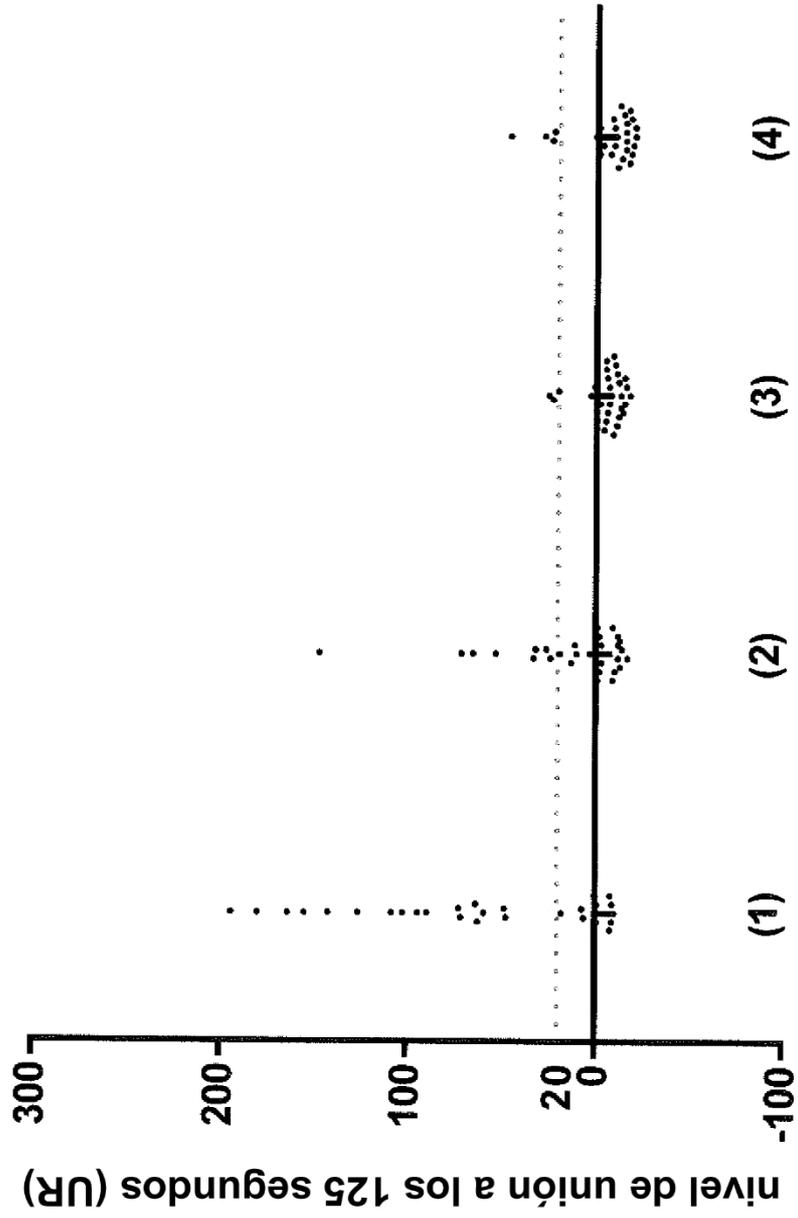


Figura 7

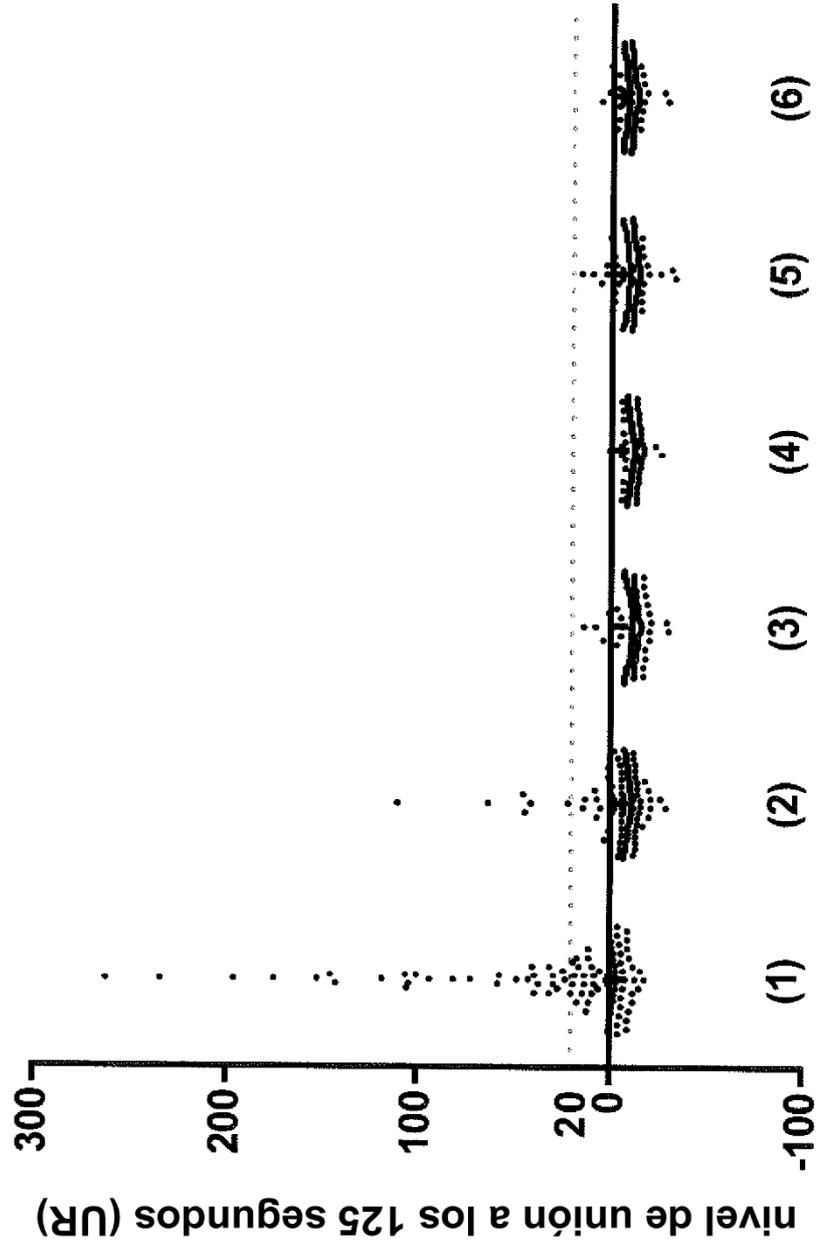


Figura 8

Figura 9A

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
A0194009G09 (referencia)	137 (495) ^(*)	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADITVKG RFTISRDNKNTVYVYLMNSLKPEDTAVYYCSSLWRITGFYEWGQGLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 A,T62S,A74S,K83R,V89L,S9 4G)	138 (523)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKKG RFTISRDNKNTVYVYLMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEWGQGLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 A,T62S,A74S,K83R,V89L,T9 7E)	139 (524)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKKG RFTISRDNKNTVYVYLMNSLRPEDTALYYCSWREGFYEWGQGLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 A,T62S,A74S,K83R,V89L,S9 4G,T97E)	140 (525)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKKG RFTISRDNKNTVYVYLMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEWGQGLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S9 4G)	141 (526)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGGSINYADSVKKG RFTISRDNKNTVYVYLMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEWGQGLVTVSS

(*) En las figuras 9A y 9B, el número entre paréntesis se refiere a la SEQ ID NO mediante la que esta secuencia está enumerada en la solicitud provisional de EE. UU. en trámite junto con la presente titulada "Kv1.3 binding immunoglobulins" (fecha de presentación: 16 de marzo de 2015; cesionario: Ablynx N.V.).

Figura 9A (continuación)

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 Q,T62S,A74S,K83R,V89L,T9 7E)	142 (527)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYIQMNSLRPEDTALYYCSSLWREGFYEWGGGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S9 4G,T97E)	143 (528)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYIQMNSLRPEDTALYYCSSLWREGFYEWGGGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S9 4G)	144 (529)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYIQMNSLRPEDTALYYCSSLWREGFYEWGGGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 Y,T62S,A74S,K83R,V89L,T9 7E)	145 (530)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYIQMNSLRPEDTALYYCSSLWREGFYEWGGGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S9 4G,T97E)	146 (531)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYIQMNSLRPEDTALYYCSSLWREGFYEWGGGTLVTVSS

Figura 9A (continuación)

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62 S,A74S,K83R,V89L, S94G)	147 (532)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYVYLMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62 S,A74S,K83R,V89L, T97E)	148 (533)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYVYLMNSLRPEDTALYYCSSLWREGFYEWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62 S,A74S,K83R,V89L, S94G,T97E)	149 (534)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYVYLMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62 S,A74S,K83R,V89L, S94G)	150 (535)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYVYLMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62 S,A74S,K83R,V89L, T97E)	151 (536)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYVYLMNSLRPEDTALYYCSSLWREGFYEWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62 S,A74S,K83R,V89L, S94G,T97E)	152 (537)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYVYLMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEWGQGTLVTVSS

Figura 9A (continuación)

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
A0194009G09 (L11V, A14P, G19R, M53Y, T62 S, A74S, K83R, V89L, S94G)	153 (538)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRWTFYFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V, A14P, G19R, M53Y, T62 S, A74S, K83R, V89L, T97E)	154 (539)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRWTFYFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V, A14P, G19R, M53Y, T62 S, A74S, K83R, V89L, S94G, T97E)	155 (540)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRWTFYFYEYWGQGTLVTVSS

Figura 9B (continuación)

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 A,T62S,A74S,K83R,V89L,S9 4G)-35GS-A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62 S,A74S,K83R,V89L,S94G)- 35GS-ALB82-A	158 (516)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNLSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEWGQGITLVTVSSGGGGGGGGGGGG GSGGGGGGGGGGGGGGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNLSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEWGQGITLVTVSSGGGGGGGGGGGG SCAASGFTSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLLYLQMNLSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 A,T62S,A74S,K83R,V89L,T9 7E)-35GS-A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62 S,A74S,K83R,V89L,T97E)- 35GS-ALB82-A	159 (517)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNLSLRPEDTALYYCSWREGFYEWGQGITLVTVSSGGGGGGGGGGGG GSGGGGGGGGGGGGGGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNLSLRPEDTALYYCSWREGFYEWGQGITLVTVSSGGGGGGGGGGGG SCAASGFTSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLLYLQMNLSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 A,T62S,A74S,K83R,V89L,S9 4G,T97E-35GS-0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62 S,A74S,K83R,V89L,S94G,T9 7E)-35GS-ALB82-A	160 (518)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNLSLRPEDTALYYCSGWREGFYEWGQGITLVTVSSGGGGGGGGGGGG GSGGGGGGGGGGGGGGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNLSLRPEDTALYYCSGWREGFYEWGQGITLVTVSSGGGGGGGGGGGG SCAASGFTSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLLYLQMNLSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

Figura 9B (continuación)

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S9 4G)-35GS-A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Y,T62 S,A74S,K83R,V89L,S94G)- 35GS-ALB82-A	161 (519)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYIQMNSLRPE DIALYICSGWRTGFYIEWGQGT LVTVSSGGGGGGGGGGGGGG GSGGGGGGGGGGGGGGGGG GSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCSASGLLFSRNSAGWYRQ APGKQREFVARIRYGGGSINY ADSVKGRFTISRDNKNTVYL QMNSLRPELALYICSGWRT GFYIEWGQGTLVTVSSGGG GGGGGGGGGGGGGGGGGGG G
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 Y,T62S,A74S,K83R,V89L,T9 7E)-35GS-A0194009G09 L11V,A14P,G19R,M53Y,T62 S,A74S,K83R,V89L,T97E)- 35GS-ALB82-A	162 (520)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYIQMNSLRPE DIALYICSGWRTGFYIEWGQGT LVTVSSGGGGGGGGGGGGGG GSGGGGGGGGGGGGGGGGG GSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCSASGLLFSRNSAGWYRQ APGKQREFVARIRYGGGSINY ADSVKGRFTISRDNKNTVYL QMNSLRPELALYICSSWREG FYIEWGQGTLVTVSSGGGG GGGGGGGGGGGGGGGGGGG G
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53 Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S9 4G,T97E)-35GS-0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Y,T62 S,A74S,K83R,V89L,S94G,T9 7E)-35GS-ALB82-A	163 (521)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYIQMNSLRPE DIALYICSGWRTGFYIEWGQGT LVTVSSGGGGGGGGGGGGGG GSGGGGGGGGGGGGGGGGG GSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCSASGLLFSRNSAGWYRQ APGKQREFVARIRYGGGSINY ADSVKGRFTISRDNKNTVYL QMNSLRPELALYICSGWREG FYIEWGQGTLVTVSSGGGG GGGGGGGGGGGGGGGGGGG G

Figura 9C

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
CDR1 (Kabat)	166	RNSAG
CDR2 (Kabat)	167	RIRMGGGSINYADTVKG
CDR3 (Kabat)	168	WRTGFYFY
CDR1 (Abm)	169	GLLFSRNSAG
CDR2 (Abm)	170	RIRMGGGSIN
CDR3 (Abm)	171	WRTGFYFY

47 sujetos humanos diabéticos

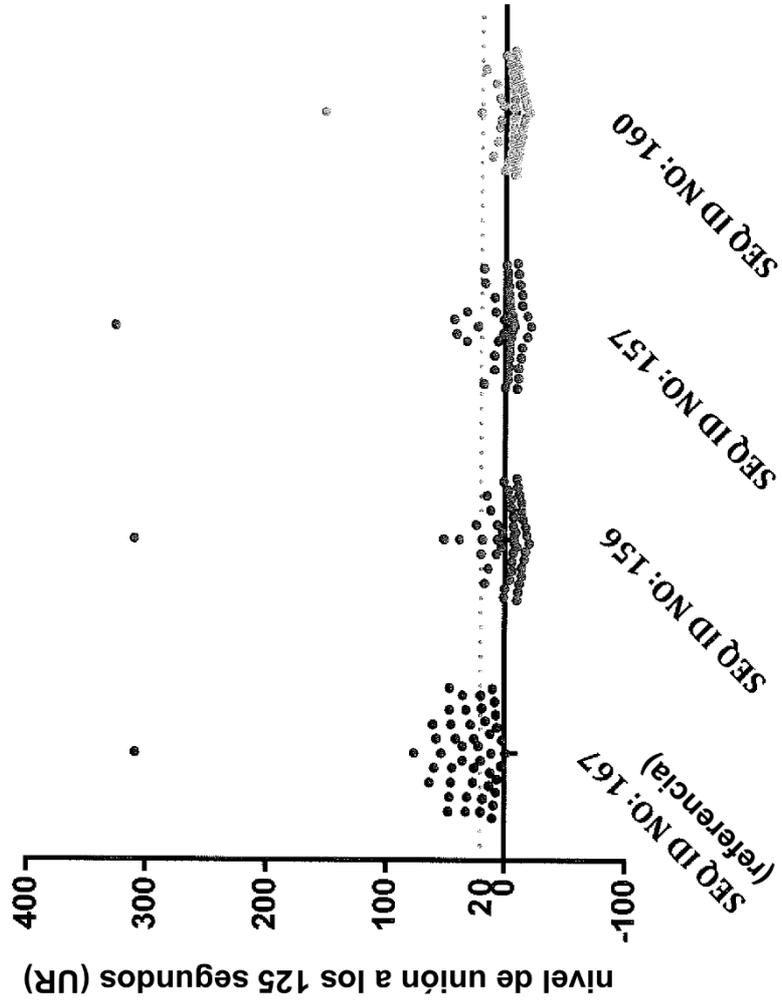


Figura 10

90 sujetos humanos sanos

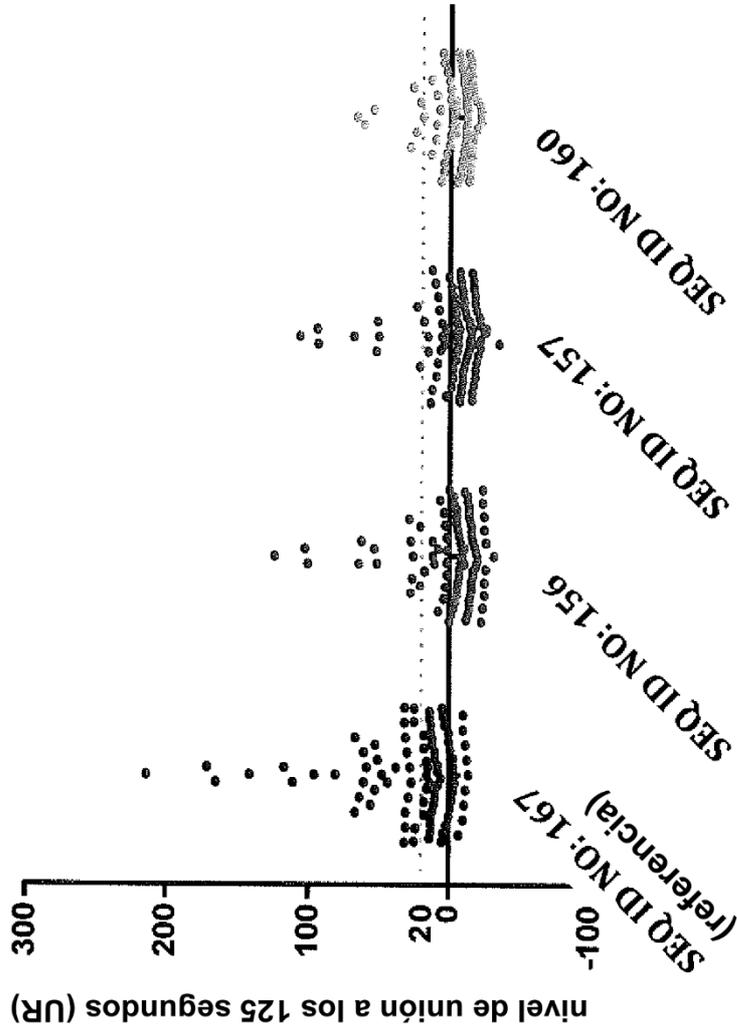


Figura 11

Figura 12A

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
172	Ninguna (referencia)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTS GSGSPNFWGQGLVTVSS
173	CDR1	LPASGNIFNLLTIA
174	CDR2	APGKGRELVA TINSGRRTYYADSVK G
175	CDR3	SGSGSPNF
176	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTS GSGSPNFWGQGLVKVSS
177	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTS GSGSPNFWGQGLVQVSS
178	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTS GSGSPNFWGQGLVKVSS
179	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTS GSGSPNFWGQGLVQVSS
180	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTS GSGSPNFWGQGLVTVKS
181	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTS GSGSPNFWGQGLVTVQS
182	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTATYYCQTS GSGSPNFWGQGLVTVSS
183	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTS GSGSPNFWGQGLVTVSS
184	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTS GSGSPNFWGQGLVKVSS
185	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTS GSGSPNFWGQGLVQVSS
186	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTS GSGSPNFWGQGLVKVSS
187	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTS GSGSPNFWGQGLVQVSS
188	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTS GSGSPNFWGQGLVTVKS
189	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVA TINSGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTS GSGSPNFWGQGLVTVQS

Figura 12B

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
190	Ninguna (referencia)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGT LVTVSS
191	CDR1	SYAMG
192	CDR2	RISQGGTAIYYADSVKG
193	CDR3	DPSPYYRGSAYLLSGSYDS
194	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGT LVKVSS
195	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGT LQVSS
196	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGT LVKVSS
197	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGT LQVSS
198	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGT LVTVKS
199	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGT LVTVQS
200	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR PEDTATYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGT LVTVSS
201	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGT LVTVSS
202	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGT LVKVSS
203	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGT LQVSS
204	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGT LVKVSS

Figura 12B (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
205	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSS
206	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVKS
207	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVQS

Figura 13

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
208	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGITLVTVSS
209	CDR1	LDRMG
210	CDR2	TITGGSSINYGDSVKG
211	CDR3	NKYVTSRDT
212	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGITLVKVSS
213	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGITLVQVSS
214	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGITLVKVSS
215	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGITLVQVSS
216	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGITLVTVKS
217	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGITLVTVQS
218	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLMNSLRPE DTATYYCNFNKYVTSRDTWGQGITLVTVSS
219	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGITLVTVSS
220	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGITLVKVSS
221	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGITLVQVSS
222	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGITLVKVSS

Figura 13 (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
223	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSS
224	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVKS
225	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVQS

Figura 14

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
226	Ninguna (referencia)	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVSS
227	CDR1	NYDMA
228	CDR2	SIDTGGDITHYADSVK
229	CDR3	DEEYALGPNEFDY
230	89L + 110K	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
231	89L + 110Q	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS
232	110K	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
233	110Q	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS
234	112K	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVKS
235	112Q	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVQS
236	89T	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTATYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVSS
237	11V + 89L	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVSS
238	11V + 89L + 110K	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
239	11V + 89L + 110Q	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS

Figura 14 (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
240	11V + 110K	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLS CAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISR DNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGT LVKVSS
241	11V + 110Q	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLS CAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISR DNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGT LVQVSS
242	11V + 112K	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLS CAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISR DNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGT LVTVKS
243	11V + 112Q	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLS CAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISR DNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGT LVTVQS

Figura 15A

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
244	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRRTGLYTYDNRGQGTLVTVSS
245	CDR1	SYAMS
246	CDR2	GIKSSGDSTRYAGSVKG
247	CDR3	SRVSRRTGLYTYDN
248	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
249	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS
250	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
251	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS
252	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRRTGLYTYDNRGQGTLVTVKS
253	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRRTGLYTYDNRGQGTLVTVQS
254	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTATYYCAKSRVSRRTGLYTYDNRGQGTLVTVSS
255	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRRTGLYTYDNRGQGTLVTVSS
256	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
257	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS

Figura 15A (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
258	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
259	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS
260	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVKS
261	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVQS

Figura 15B

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
262	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNYYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGGQGLVTVSS
263	CDR1	NYAMG
264	CDR2	AITRSGVRSVSAIYGDSVKD
265	CDR3	SAIGSGALRRFEYDY
266	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNYYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGGQGLVQVSS
267	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNYYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGGQGLVQVSS
268	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNYYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGGQGLVQVSS
269	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNYYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGGQGLVQVSS
270	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNYYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGGQGLVTVKS
271	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNYYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGGQGLVTVQS
272	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNYYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTATYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGGQGLVTVSS
273	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNYYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGGQGLVTVSS
274	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNYYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGGQGLVQVSS
275	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNYYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGGQGLVQVSS

Figura 15B (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
276	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNRYAMGWFRQAPG KREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSQGGLVKVSS
277	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNRYAMGWFRQAPG KREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSQGGLVQVSS
278	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNRYAMGWFRQAPG KREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSQGGLVTVKS
279	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNRYAMGWFRQAPG KREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSQGGLVTVQS

Figura 16A

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
280	Ninguna (referencia)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLTVSS
281	CDR1	LNAMA
282	CDR2	GIFGVGSTRYADSVKG
283	CDR3	SSVTRGSSDY
284	89L + 110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
285	89L + 110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS
286	110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
287	110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS
288	112K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLTVKS
289	112Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLTVQS
290	89T	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTATYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLTVSS
291	11V + 89L	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLTVSS
292	11V + 89L + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
293	11V + 89L + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS

Figura 16A (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
294	11V + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGLVKVSS
295	11V + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGLVQVSS
296	11V + 112K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGLVTVKS
297	11V + 112Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGLVTVQS

Figura 16B

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
298	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGPKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVVSS
299	CDR1	LNAMG
300	CDR2	AIDWSEGPKDYADSVKG
301	CDR3	DTPPWGPLYIESYDS
302	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGPKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVKSS
303	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGPKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVQSS
304	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGPKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVKSS
305	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGPKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVQSS
306	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGPKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVKSS
307	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGPKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVQSS
308	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGPKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNS LRPEDTATYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVVSS
309	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGPKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVVSS
310	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGPKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVKSS
311	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGPKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVQSS

Figura 16B (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
312	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRPEDITAVYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGTLVKVSS
313	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRPEDITAVYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGTLVQVSS
314	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRPEDITAVYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGTLVTVKS
315	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRITYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRPEDITAVYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGTLVTVQS

Figura 17A

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
316	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSS
317	CDR1	DYWMY
318	CDR2	EINTNGLITKYPDSVKG
319	CDR3	SPSGFN
320	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
321	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS
322	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
323	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS
324	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVKS
325	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVQS
326	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTATYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSS
327	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSS
328	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
329	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS

Figura 17A (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
330	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
331	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS
332	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVKS
333	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVQS

Figura 17B

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
334	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLLTVSS
335	CDR1	TADMG
336	CDR2	RISGIDGTTYDEPVKG
337	CDR3	PRYADQWSAYDY
338	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLLVKVSS
339	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLLVQVSS
340	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLLVKVSS
341	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLLVQVSS
342	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLLTVKS
343	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLLTVQS
344	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTATYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLLTVSS
345	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLLTVSS
346	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLLVKVSS
347	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLLVQVSS

Figura 17B (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
348	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVKVSS
349	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVQVSS
350	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGLVTVKS
351	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYDEPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGLVTVQS

Figura 18A

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
352	Ninguna (referencia)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGLVTVSS
353	CDR1	YYAIG
354	CDR2	CIDASDDITYYADSVKG
355	CDR3	PIGLSSSCLLEYDYDY
356	89L + 110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGLVKVSS
357	89L + 110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGLVQVSS
358	110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGLVKVSS
359	110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGLVQVSS
360	112K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGLVTVKS
361	112Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGLVTVQS
362	89T	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRP EDTATYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGLVTVSS
363	11V + 89L	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGLVTVSS
364	11V + 89L + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGLVKVSS
365	11V + 89L + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGLVQVSS

Figura 18A (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
366	11V + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLS CAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISR DNSKNTVYLMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLE YDYDYWGQGLVTVSS
367	11V + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLS CAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISR DNSKNTVYLMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLE YDYDYWGQGLVTVSS
368	11V + 112K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLS CAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISR DNSKNTVYLMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLE YDYDYWGQGLVTVKS
369	11V + 112Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLS CAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISR DNSKNTVYLMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLE YDYDYWGQGLVTVQS

Figura 18B

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
370	Ninguna (referencia)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVSS
371	CDR1	DDYAIG
372	CDR2	SISSTYGLTYYADSVKGG
373	CDR3	TPIGLIGLDAYEYDY
374	89L + 110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
375	89L + 110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS
376	110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
377	110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS
378	112K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVKS
379	112Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVQS
380	89T	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTATYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVSS
381	11V + 89L	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVSS
382	11V + 89L + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
383	11V + 89L + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS

Figura 18B (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
384	11V + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
385	11V + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS
386	11V + 112K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVKS
387	11V + 112Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVQS

Figura 19

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
388	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSS
389	CDR1	SYPMG
390	CDR2	SITGSGGSTYYADSVKG
391	CDR3	YIRPDITYLSRDYRKYDY
392	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
393	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS
394	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
395	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS
396	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVKS
397	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVQS
398	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTATYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSS
399	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSS
400	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
401	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS

Figura 19 (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
402	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGLVKVSS
403	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGLVQVSS
404	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGLVTVKS
405	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDITYLSRDYRKYDYWGQGLVTVQS

Figura 20A

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
406	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYQLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVSS
407	CDR1	INYMG
408	CDR2	TLTSGGSTNYAGSVKG
409	CDR3	GGTLYDRRRFES
410	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYQLQMNSLKP EDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
411	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYQLQMNSLKP EDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGITLVQVSS
412	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYQLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
413	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYQLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS
414	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYQLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVKS
415	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYQLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVQS
416	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYQLQMNSLKP EDTATYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVSS
417	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYQLQMNSLK PEDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVSS
418	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYQLQMNSLK PEDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
419	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYQLQMNSLK PEDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS

Figura 20A (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
420	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLNINMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYLMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
421	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLNINMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYLMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS
422	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLNINMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYLMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVKS
423	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLNINMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNANTVYLMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS

Figura 20B

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
424	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLLTVSS
425	CDR1	NYAMG
426	CDR2	AITPRAFTTYYADSVKG
427	CDR3	QLVGSGSNLGRQESYAY
428	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLLVKVSS
429	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLLVQVSS
430	110K	EVQLVESGGGLVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLLVKVSS
431	110Q	EVQLVESGGGLVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLLVQVSS
432	112K	EVQLVESGGGLVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLLTVKS
433	112Q	EVQLVESGGGLVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLLTVQS
434	89T	EVQLVESGGGLVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTATYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLLTVSS
435	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLLTVSS
436	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLLVKVSS
437	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLLVQVSS

Figura 20B (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
438	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVKVSS
439	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVQVSS
440	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVKS
441	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQTGASLRRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVQS

Figura 20C

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
442	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTL SAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVY LQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVSS
443	CDR1	AYIMG
444	CDR2	GIWSGGYTHLADSAKG
445	CDR3	GIWSGGYTHLADSAKG
446	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTL SAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVY LQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
447	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTL SAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVY LQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS
448	110K	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTL SAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVY LQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
449	110Q	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTL SAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVY LQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS
450	112K	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTL SAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVY LQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVKS
451	112Q	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTL SAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVY LQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVKS
452	89T	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTL SAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVY LQMNGLK PEDTATYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVSS
453	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTL SAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVY LQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVSS
454	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTL SAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVY LQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
455	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTL SAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVY LQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS

Figura 20C (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
456	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVYVYLMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
457	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVYVYLMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS
458	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVYVYLMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVKS
459	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNANTVYVYLMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVQS

Figura 21A

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
460	principal	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDITMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGRVEDWRYWGQGTLLTVSS
461	CDR1	TDTMG
462	CDR2	AVTWNSGRINYADSVKG
463	CDR3	HRFVVGGRVEDWRY
464	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDITMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGRVEDWRYWGQGTLLKVVSS
465	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDITMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGRVEDWRYWGQGTLLQVSS
466	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDITMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGRVEDWRYWGQGTLLKVVSS
467	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDITMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGRVEDWRYWGQGTLLQVSS
468	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDITMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGRVEDWRYWGQGTLLTVKSS
469	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDITMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGRVEDWRYWGQGTLLTVQSS
470	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDITMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTATLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGRVEDWRYWGQGTLLTVSS
471	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDITMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGRVEDWRYWGQGTLLTVSS
472	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDITMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGRVEDWRYWGQGTLLKVVSS
473	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDITMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGRVEDWRYWGQGTLLQVSS

Figura 21A (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
474	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGLVKVSS
475	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPIFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGLVQVSS
476	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGLVTVKS
477	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGLVTVQS

Figura 21B

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
478	principal	EVQLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMN SL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVSS
479	CDR1	NYNMG
480	CDR2	AVSRSGVSTYYADSVKG
481	CDR3	AYRGTAINVRRSYSS
482	89L + 110K	EVQLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMN SL RPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVKVSS
483	89L + 110Q	EVQLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMN SL RPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVQVSS
484	110K	EVQLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMN SL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVKVSS
485	110Q	EVQLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMN SL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVQVSS
486	112K	EVQLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMN SL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVKS
487	112Q	EVQLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMN SL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVQS
488	89T	EVQLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMN SL RPEDTATYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVSS
489	11V + 89L	EVQLES GGGVVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPG KREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMN S LRPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVSS
490	11V + 89L + 110K	EVQLES GGGVVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPG KREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMN S LRPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVKVSS
491	11V + 89L + 110Q	EVQLES GGGVVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPG KREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMN S LRPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVSS

Figura 21B (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
492	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNINMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVKVSS
493	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNINMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVQVSS
494	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNINMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVKS
495	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNINMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVQS

Figura 22

SEQ ID	Secuencia
514	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGRFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLTVSSA
515	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGRFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVQVSSA
516	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGRFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVQVSSA
517	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGRFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLTVSSA
518	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGRFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVQVSSA
519	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGRFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVQVSSA

Figura 22 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
520	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVK VSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKGREVFARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLTVSSA
521	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVK VSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKGREVFARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVQVSSA
522	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVK VSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKGREVFARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVQVSSA
523	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKGREVFARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLTVSSA
524	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKGREVFARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVQVSSA
525	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKGREVFARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVQVSSA

Figura 22 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
526	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREVFARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLTVSSA
527	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREVFARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVKVSSA
528	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREVFARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVQVSSA
529	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREVFARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLTVSSA
530	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREVFARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVKVSSA
531	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREVFARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVQVSSA

Figura 22 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
532	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNSSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPIYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
533	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNSSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPIYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
534	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNSSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPIYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
535	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNSSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPIYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
536	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNSSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPIYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
537	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNSSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPIYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 22 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
538	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKSKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLTVSSA
539	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKSKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVKVSSA
540	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKSKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVQVSSA
541	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKSKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLTVSSA
542	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKSKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVKVSSA
543	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKSKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRITLSSYAMGWFRQAPGKREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLLVQVSSA

Figura 22 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
544	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLRSSQGTLVKVVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGRFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
545	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLRSSQGTLVKVVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGRFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
546	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLRSSQGTLVKVVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGRFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
547	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGRFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
548	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGRFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
549	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRITYYADSVKGRFTISRDNKKTIVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGRFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 23

SEQ ID	Secuencia
550	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVTVSSA
551	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVVKVSSA
552	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVQVSSA
553	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVTVSSA
554	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVVKVSSA

Figura 23 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
555	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLTVQVSSA
556	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTVKVVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLTVTVSSA
557	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTVKVVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLTVKVVSSA
558	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTVKVVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLTVQVSSA
559	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLTVTVSSA

Figura 23 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
560	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVKVSSA
561	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVQVSSA
562	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVTVSSA
563	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVKVSSA
564	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVQVSSA

Figura 23 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
565	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVTVSSA
566	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVKVSSA
567	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVQVSSA
568	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVTVSSA
569	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVKVSSA

Figura 23 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
570	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVQVSSA
571	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVTVSSA
572	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVKVSSA
573	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVQVSSA
574	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVTVSSA

Figura 23 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
575	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITIGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITIGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVKVSSA
576	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITIGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITIGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVQVSSA
577	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITIGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITIGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLTVVSSA
578	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITIGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITIGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVKVSSA
579	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVAITIGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVAITIGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVQVSSA

Figura 23 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
580	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVTVSSA
581	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLTKVSSA
582	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVQVSSA
583	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVTVSSA
584	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLTKVSSA
585	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGLVQVSSA

Figura 24

SEQ ID	Secuencia
586	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSA
587	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLVKVSSA
588	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLVQVSSA
589	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSA
590	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLVKVSSA
591	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLVQVSSA
592	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSA
593	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLVKVSSA
594	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLVQVSSA

Figura 25

SEQ ID	Secuencia
595	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRRTGLYTYD NRGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLLTVVSSA
596	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRRTGLYTYD NRGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLLVKVSSA
597	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRRTGLYTYD NRGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLLVQVSSA
598	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRRTGLYTYD NRGQGTLLVKVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLLTVVSSA
599	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRRTGLYTYD NRGQGTLLVKVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLLVKVSSA
600	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRRTGLYTYD NRGQGTLLVKVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLLVQVSSA
601	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRRTGLYTYD NRGQGTLLVQVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLLTVVSSA
602	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRRTGLYTYD NRGQGTLLVQVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLLVKVSSA
603	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRRTGLYTYD NRGQGTLLVQVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLLVQVSSA

Figura 26

SEQ ID	Secuencia
604	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVVSSA
605	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVKVSSA
606	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVQVSSA
607	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVVSSA
608	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVKVSSA
609	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVQVSSA

Figura 26 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
610	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLRSSQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRYYLNAMEGFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGLVTVSSA
611	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLRSSQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRYYLNAMEGFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGLVTVSSA
612	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLRSSQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRYYLNAMEGFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGLVTVSSA
613	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLRSSQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRYYLNAMEGFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGLVTVSSA
614	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLRSSQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRYYLNAMEGFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGLVTVSSA
615	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLRSSQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRYYLNAMEGFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGLVTVSSA

Figura 26 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
616	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLLTVSSA
617	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLLVKVSSA
618	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLLVQVSSA
619	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLLTVSSA
620	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLLVKVSSA
621	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLLVQVSSA

Figura 26 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
622	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNLRPDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNLRPDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNLRPDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVVSSA
623	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNLRPDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNLRPDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNLRPDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLVKVSSA
624	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNLRPDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNLRPDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNLRPDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLVQVSSA
625	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNLRPDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNLRPDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNLRPDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLTVVSSA
626	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNLRPDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNLRPDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNLRPDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLVKVSSA
627	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNLRPDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNLRPDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNLRPDTALYYCAADTPPWGPLYIESYDSWGQGLVQVSSA

Figura 26 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
628	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLRSSHQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTTLTVSSA
629	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLRSSHQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTTLVKVSSA
630	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLRSSHQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTTLVQVSSA
631	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLRSSHQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTTLTVSSA
632	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLRSSHQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTTLVKVSSA
633	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLRSSHQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTTLVQVSSA

Figura 26 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
634	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
635	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVVSSA
636	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
637	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
638	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVVSSA
639	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYLNLAMGWFRQAPGKEREFVAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 27

SEQ ID	Secuencia
640	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMYWRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMYWRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVTVSSA
641	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMYWRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMYWRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVKVVSA
642	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMYWRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMYWRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVQVSSA
643	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMYWRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMYWRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVTVSSA
644	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMYWRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMYWRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVKVVSA
645	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMYWRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYWMYWRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVQVSSA

Figura 27 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
646	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGT LTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGT
647	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGT LTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGT
648	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGT LTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGT
649	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGT LTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGT
650	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGT LTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGT
651	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGT LTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGT

Figura 27 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
652	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLLTVSSA
653	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLLTVSSA
654	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLLTVSSA
655	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLLTVSSA
656	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLLTVSSA
657	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLLTVSSA

Figura 27 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
658	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
659	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
660	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
661	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
662	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
663	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

Figura 27 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
664	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT LVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCT IGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMN NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLLTVSSA
665	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT LVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCT IGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMN NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLLVKVSSA
666	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT LVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNLRPEDTAVYYCT IGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMN NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLLVQVSSA
667	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT LVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNLRPEDTALYYCT IGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMN NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLLTVSSA
668	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT LVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNLRPEDTALYYCT IGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMN NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLLVKVSSA
669	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT LVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNLRPEDTALYYCT IGGSLRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMN NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLLVQVSSA

Figura 27 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
670	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVTVSSA
671	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVKVSSA
672	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVQVSSA
673	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVTVSSA
674	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVKVSSA
675	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGT VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRRGQGTLVQVSSA

Figura 28A

SEQ ID	Secuencia
676	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFIIDYYAIGWFRQAPGKEREGLVCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVTVSSA
677	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFIIDYYAIGWFRQAPGKEREGLVCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVKVSSA
678	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFIIDYYAIGWFRQAPGKEREGLVCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVQVSSA
679	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFIIDYYAIGWFRQAPGKEREGLVCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGLTVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVTVSSA
680	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFIIDYYAIGWFRQAPGKEREGLVCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGLTVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVKVSSA
681	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFIIDYYAIGWFRQAPGKEREGLVCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGLTVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVQVSSA
682	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFIIDYYAIGWFRQAPGKEREGLVCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVTVSSA
683	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFIIDYYAIGWFRQAPGKEREGLVCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVKVSSA
684	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFIIDYYAIGWFRQAPGKEREGLVCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVQVSSA

Figura 28B

SEQ ID	Secuencia
685	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFADFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGLTVVSSA
686	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFADFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGLTVKVSSA
687	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFADFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGLTVQVSSA
688	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFADFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGLTVVSSA
689	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFADFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGLTVKVSSA
690	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFADFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGLTVQVSSA
691	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFADFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGLTVVSSA
692	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFADFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGLTVKVSSA
693	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFADFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGLTVQVSSA

Figura 29

SEQ ID	Secuencia
694	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLLTVSSA
695	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLLTVSSA
696	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLLTVSSA
697	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLLTVSSA
698	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLLTVSSA
699	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLLTVSSA

Figura 29 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
700	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLTVTVSSA
701	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLTVKVVSSA
702	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLTVQVSSA
703	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLTVTVSSA
704	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLTVKVVSSA
705	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLTVQVSSA

Figura 29 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
706	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLRSSQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVTVSSA
707	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLRSSQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVTVSSA
708	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLRSSQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVTVSSA
709	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLRSSQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVTVSSA
710	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLRSSQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVTVSSA
711	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLRSSQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVTVSSA

Figura 29 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
712	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVTVSSA
713	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVTVSSA
714	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVTVSSA
715	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVTVSSA
716	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVTVSSA
717	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVTVSSA

Figura 29 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
718	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRRLSCAASGFTFSYPMGWFRQAPGKREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLTVTVSSA
719	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRRLSCAASGFTFSYPMGWFRQAPGKREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLTVKVSSA
720	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRRLSCAASGFTFSYPMGWFRQAPGKREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLTVQVSSA
721	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRRLSCAASGFTFSYPMGWFRQAPGKREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLTVTVSSA
722	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRRLSCAASGFTFSYPMGWFRQAPGKREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLTVKVSSA
723	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRRLSCAASGFTFSYPMGWFRQAPGKREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLTVQVSSA

Figura 29 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
724	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVKVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVTVSSA
725	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVKVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVKVSSA
726	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVKVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVQVSSA
727	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVTVSSA
728	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVKVSSA
729	EVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSYPMGWFRQAPGKGRFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGLVQVSSA

Figura 30

SEQ ID	Secuencia
730	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNINMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAIVRRSYSSWGQGLTVTVSSA
731	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNINMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAIVRRSYSSWGQGLTVKVVSA
732	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNINMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAIVRRSYSSWGQGLTVTVSSA
733	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNINMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAIVRRSYSSWGQGLTVTVSSA
734	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNINMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAIVRRSYSSWGQGLTVKVVSA

Figura 30 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
735	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVY LQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVTVSSA
736	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVY LQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVTVSSA
737	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVY LQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVKVSSA
738	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVY LQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVTVSSA
739	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVY LQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVTVSSA

Figura 30 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
740	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNINMFWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVKVSSA
741	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNINMFWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVTVSSA
742	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNINMFWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVTVSSA
743	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNINMFWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVKVSSA
744	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLTVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNINMFWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVTVSSA

Figura 30 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
745	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLES GGGVVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVSSA
746	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLES GGGVVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVSSA
747	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLES GGGVVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVSSA
748	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLES GGGVVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVSSA
749	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLES GGGVVQPGGSLRLS CAASGRTFN NYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVSSA

Figura 30 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
750	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRITDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRFNNYMGWFRQAPG KREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAIVRRSYSSWGQGLVTVSSA
751	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRITDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRFNNYMGWFRQAPG KREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAIVRRSYSSWGQGLVTVSSA
752	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRITDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRFNNYMGWFRQAPG KREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAIVRRSYSSWGQGLVKVSSA
753	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRITDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRFNNYMGWFRQAPG KREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAIVRRSYSSWGQGLVTVSSA
754	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRITDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRFNNYMGWFRQAPG KREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAIVRRSYSSWGQGLVTVSSA

Figura 30 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
755	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVKVVSA
756	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVSSA
757	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVSSA
758	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVKVVSA
759	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVSSA

Figura 30 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
760	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRFTFNNYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVTVSSA
761	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRFTFNNYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVKVVSSA
762	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRFTFNNYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVTVSSA
763	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRFTFNNYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVTVSSA
764	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRDTMGWFRQAPGKGRFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRFTFNNYNMGWFRQAPG KGRFVAAVSRGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLTVKVVSSA

Figura 30 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
765	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGLTVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFN NYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVSSA
766	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDN SKNTAYLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVV GNRVEDWRYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSL RLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR RFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLVTVSS GGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFN NYNMGWFRQAP GKGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRPEDTAV YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGLVTVSSA

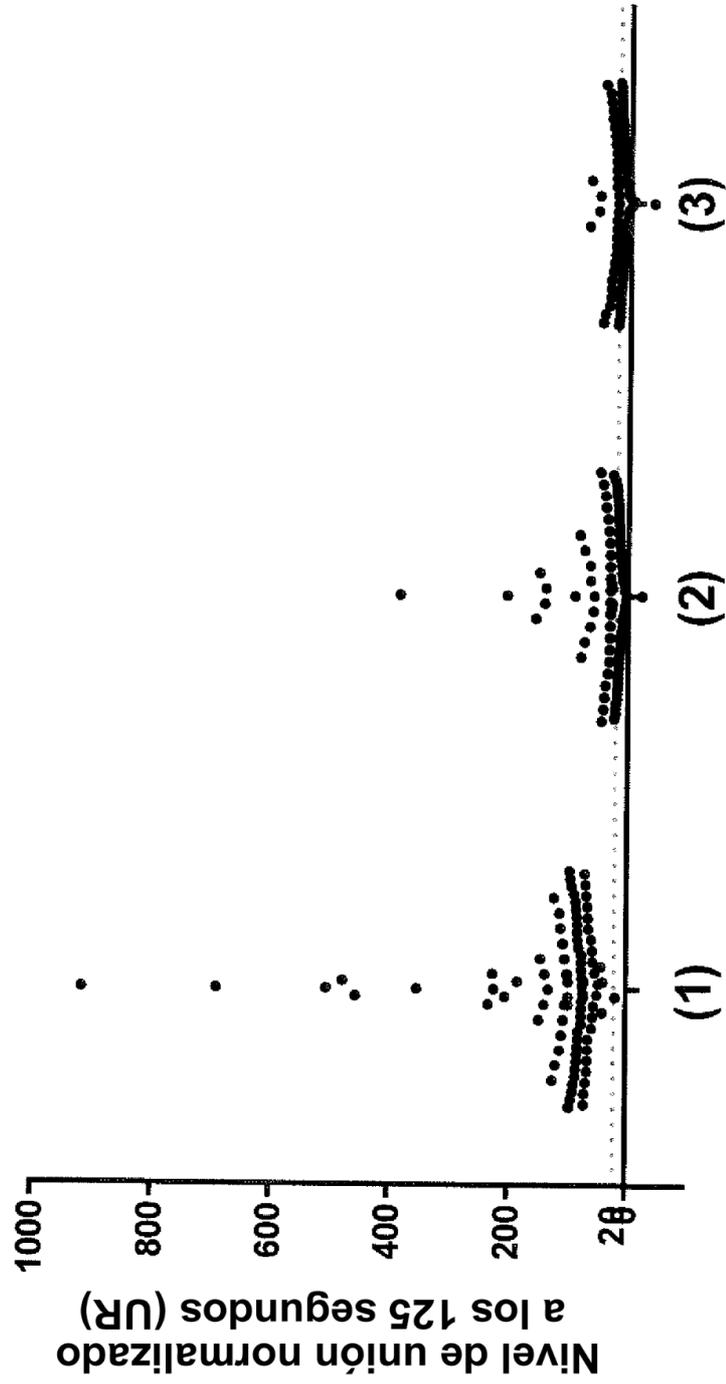


Figura 31A

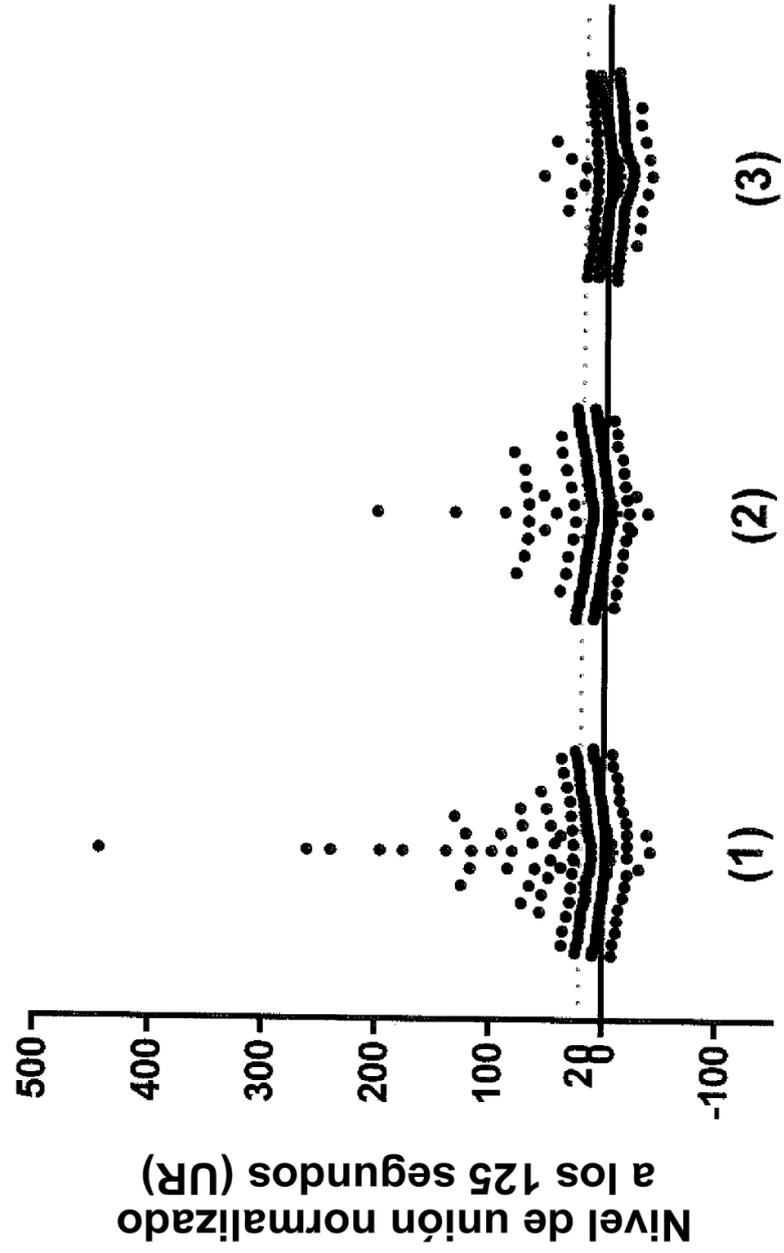


Figura 31B