



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1008705-2 B1



(22) Data do Depósito: 17/02/2010

(45) Data de Concessão: 25/05/2021

(54) Título: DOMÍNIO VARIÁVEL ÚNICO DA IMUNOGLOBULINA ANTI-SORO ALBUMINA, LIGANTE MULTIESPECÍFICO COMPREENDENDO O DITO DOMÍNIO, PROTEÍNA DE FUSÃO FUNDIDA AO DITO DOMÍNIO, COMPOSIÇÃO, ÁCIDO NUCLEICO E VETOR COMPREENDENDO O DITO ÁCIDO NUCLEICO

(51) Int.Cl.: C07K 16/18; C07K 16/28; C07K 14/56; C07K 14/575.

(30) Prioridade Unionista: 19/02/2009 US 61/153.746; 27/03/2009 US 61/163.990.

(73) Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED.

(72) Inventor(es): ELENA DE ANGELIS; CAROLYN ENEVER; HAIQUN LIU; OLIVER SCHON.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010052007 de 17/02/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/094722 de 26/08/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/08/2011

(57) Resumo: VARIANTES DE AGLUTINAÇÃO DE ANTI-SORO ALBUMINA APERFEIÇOADAS. A presente invenção refere-se a variantes aperfeiçoadas do domínio variável único da imunoglobina anti-soro albumina DOM7h-14, bem como ligantes e conjugados da droga compreendendo tais variantes, composições, ácidos nucleicos, vetores e hospedeiros.

“DOMÍNIO VARIÁVEL ÚNICO DA IMUNOGLOBULINA ANTI-SORO ALBUMINA, LIGANTE MULTIESPECÍFICO COMPREENDENDO O DITO DOMÍNIO, PROTEÍNA DE FUSÃO FUNDIDA AO DITO DOMÍNIO, COMPOSIÇÃO, ÁCIDO NUCLEICO E VETOR COMPREENDENDO O DITO ÁCIDO NUCLEICO”

[001]A invenção se refere a variantes aperfeiçoadas do domínio variável único da imunoglobulina anti-soro albumina DOM7h-14, bem como a ligantes e conjugados da droga compreendendo tais variantes, composições, ácidos nucleicos, vetores e hospedeiros.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002]Os documentos WO04003019 e no documento WO2008/096158 revelam grupos de aglutinação da anti-soro albumina (SA), tais como os domínios de variável única da imunoglobulina anti-soro albumina (dAbs), que têm meias-vidas terapeuticamente úteis. Esses documentos revelam dAbs anti-SA de monômero, bem como ligantes multiespecíficos compreendendo tais dAbs, por exemplo, ligantes compreendendo um dAb anti-SA e um dAb que aglutina especificamente um antígeno alvo, como TNFR1. São revelados grupos de aglutinação que aglutinam especificamente soro albuminas de mais de uma espécie, por exemplo, dAbs anti-SA de reação cruzada do ser humano/camundongo.

[003]Os documentos WO05118642 e no documento WO2006/059106 revelam o conceito de conjugar ou associar uma grupo de aglutinação anti-SA, como um domínio variável único de imunoglobulina anti-SA, a uma droga, a fim de aumentar a meia-vida da droga. Drogas à base de proteína, peptídeo e NCE (nova entidade química) são reveladas e exemplificadas. O documento WO2006/059106 revela o uso deste conceito para aumentar a meia-vida de agentes insulíntricos, por exemplo, hormônios incretina, como o peptídeo semelhante ao glucagon (GLP)-1.

[004]É ainda citado Holt *et al*, “Anti-Serum albumin domains antibodies for extending the half-lives of short lived drugs”, Protein Engineering, Design & Selection,

vol. 21, nº 5, pp. 283-288, 2008.

[005]O documento WO2008/096158 revela DOM7h-14, que é um dAb anti-SA satisfatório. Seria desejável proporcionar dAbs aperfeiçoados que sejam variantes do DOM7h-14 e que aglutinem especificamente a soro albumina, preferencialmente albuminas de espécies humanas e não humanas, que seriam de utilidade em modelos animais de doenças, bem como para diagnóstico e/ou terapia humana. Seria ainda desejável oferecer opções de escolha entre grupos de aglutinação anti-SA (dAbs) de alta afinidade e de afinidade relativamente modesta. Esses grupos poderiam ser ligados às drogas, o grupo de aglutinação anti-SA sendo escolhido de acordo com a aplicação final considerada. Isso permitiria aprimorar a individualização da droga para tratar e/ou prevenir indicações agudas ou crônicas, dependendo da escolha do grupo de aglutinação anti-SA. Seria desejável ainda proporcionar anti-dAbs que sejam monoméricas ou que substancialmente o sejam em solução. Isso seria especialmente vantajoso quando o dAb anti-SA estivesse ligado a um grupo de aglutinação, por exemplo, um dAb, que aglutinasse especificamente um receptor da superfície celular, como TNFR1, com o objetivo de antagonizar o receptor. O estado monomérico do dAb anti-SA é útil em reduzir a probabilidade de reticulação do receptor, visto que é menos provável a formação de multímeros, o que poderia aglutinar e reticular receptores (por exemplo, TNFR1) na superfície celular, aumentando desta forma a probabilidade de agonismo do receptor e sinalização prejudicial do receptor.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006]Aspectos da presente invenção solucionam estes problemas.

[007]Nesse sentido, os presentes inventores constataram, para sua surpresa, que é possível direccionar mutações benéficas à região CDR3 92 a 96 (numeração da posição segundo Kabat) quando comparada ao DOM7h-14.

[008]Em um aspecto, portanto, a invenção fornece uma variante do domínio variável único da imunoglobulina anti-soro albumina (SA) do DOM7h-14, em que a

variante compreende pelo menos uma mutação na região CDR3 92 a 96 (numeração da posição segundo Kabat) em comparação ao DOM7h-14, e em que a variante tem de 1 a 8 alterações em comparação à sequência de aminoácido de DOM7h-14. É, ademais, fornecida um grupo de aglutinação da anti-soro albumina (SA) compreendendo CDR3 de uma variante deste aspecto da invenção.

[009]Outro aspecto da invenção proporciona uma variante do domínio variável único da imunoglobulina anti-soro albumina (SA) de DOM7h-14, em que a variante compreende uma Ser na posição 22 e uma Glu na posição 42 (numeração segundo Kabat) em comparação a DOM7h-14, e em que a variante tem de 0 a 4 alterações adicionais em comparação à sequência de aminoácido de DOM7h-14.

[010]Modalidades de qualquer aspecto da invenção proporcionam variantes do DOM7h-14 com afinidades satisfatórias em termos de anti-soro albumina. A escolha da variante pode permitir a individualização da meia-vida de acordo com a configuração terapêutica e/ou profilática desejada. Por exemplo, em uma modalidade, a afinidade da variante pelo soro albumina é relativamente alta, de modo que a variante seria útil para inclusão em produtos que tivessem utilidade no tratamento e/ou prevenção de doenças, condições, toxidez ou outras indicações crônicas. Em uma modalidade, a afinidade da variante pelo soro albumina é relativamente modesta, de modo que a variante seria útil para inclusão em produtos que tivessem utilidade no tratamento e/ou prevenção de doenças, condições, toxidez agudas ou outras indicações agudas. Em uma modalidade, a afinidade da variante pelo soro albumina é intermediária, de modo que a variante seria útil para inclusão em produtos que tivessem utilidade no tratamento e/ou prevenção de doenças, condições, toxidez aguda crônica ou outras indicações agudas ou crônicas.

[011]É concebível que uma molécula dotada de especificidade e afinidade adequadamente elevadas pelo soro albumina permanecesse em circulação por um período de tempo longo o suficiente para proporcionar o efeito terapêutico desejado.

(Tomlinson, *Nature Biotechnology* 22, 521 - 522 (2004)). Aqui, uma variante anti-SA com alta afinidade permaneceria em circulação no soro vinculada àquela do soro albumina da espécie (WO2008096158). Uma vez em circulação, qualquer agente terapêutico fusionado à variante AlbudAb™ (um AlbudAb é um dAb anti-soro albumina ou domínio variável único da imunoglobulina), seja ele um NCE, peptídeo ou proteína, consequentemente, seria capaz de atuar por mais tempo em seu alvo e exibir um efeito terapêutico mais duradouro. Isso possibilitaria controlar doenças crônicas ou persistentes sem a necessidade de dosagem frequente.

[012]Uma variante com moderada afinidade (porém, com especificidade para SA) somente permaneceria em circulação no soro por um curto período de tempo (por exemplo, por umas poucas horas ou por poucos dias) permitindo o direcionamento específico de alvos terapêuticos envolvidos em doenças agudas pelo agente terapêutico fusionado.

[013]Desta forma é possível individualizar o produto contendo anti-SA em relação à área da doença terapêutica escolhendo uma variante anti-SA com a afinidade de aglutinação à albumina e/ou meia-vida do soro apropriada.

[014]Um aspecto da invenção proporciona um ligante multiespecífico compreendendo qualquer variante anti-SA como descrito acima e um grupo de aglutinação que aglutina especificamente um antígeno alvo, exceto a SA.

[015]Um aspecto da invenção proporciona um produto de fusão, por exemplo, uma proteína de fusão ou fusão com uma droga à base de peptídeo ou NCE (nova entidade química), compreendendo uma droga de polipeptídeo, proteína, peptídeo ou NCE fundida ou conjugada (para uma NCE) a qualquer variante como descrito acima, sendo que a variante é o DOM7h-14-10 (ou uma variante contendo um aminoácido que seja pelo menos 95, 96, 97, 98 ou 99% idêntica à sequência de aminoácido de DOM7h-14-10). O DOM7h-14-10 confere apenas uma parcela modesta de afinidade quando fundido ou conjugado a um parceiro, tornando-o útil em produtos de fusão.

[016]Um aspecto da invenção proporciona uma composição compreendendo uma variante, proteína de fusão ou ligante de qualquer aspecto anterior e um diluente, carreador, excipiente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

[017]Um aspecto da invenção proporciona um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou disfunção em um paciente, compreendendo administrar pelo menos uma dose de uma variante de acordo com qualquer aspecto ou modalidade da invenção ao dito paciente.

[018]Um aspecto da invenção proporciona um conjugado ou fusão de polipeptídeo compreendendo um dAb anti-soro albumina como revelado neste documento (por exemplo, DOM7h-14-10) e uma incretina ou agente insulínico, por exemplo, Exendina-4, GLP-1(7-37), GLP-1(6-36) ou qualquer incretina ou agente insulínico revelado no documento WO06/059106, sendo que estes agentes são explicitamente incorporados ao presente documento por meio de citação, como se aqui estivessem redigidos, para inclusão na presente invenção e reivindicações abaixo.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[019]Figura 1: Alinhamento da sequência de aminoácido para a variante do DOM7h-14 dAbs. Um “.” em uma posição particular indica o mesmo amino como encontrado em DOM7h-14 naquela posição. As CDRs são indicadas por sublinhado e texto em negrito (a primeira sequência sublinhada é CDR1, a segunda sequência sublinhada é CDR2 e a terceira sequência sublinhada é CDR3).

[020]Figura 2: Parâmetros cinéticos das variantes do DOM7h-14. Unidades de KD = nM; unidades de Kd = seg^{-1} ; unidades de Ka = $\text{M}^{-1} \text{seg}^{-1}$. A notação A e B significa $A \times 10^{-B}$ e C e D significa $C \times 10^D$. São indicadas as faixas totais de variação cinética em várias espécies, respaldadas segundo os exemplos abaixo. Faixas de variação opcionais também são proporcionadas para uso em estágios terapêuticos particulares (indicações agudas ou crônicas, condições ou doenças e “intermediária” para uso tanto em estágios crônicos quanto agudos). dAbs de alta afinidade e produtos que os

compreendem são úteis nos estágios crônicos. dAbs de média afinidade e produtos que os compreendem são úteis para os estágios intermediários. dAbs de baixa afinidade e produtos que os compreendem são úteis para os estágios agudos. A afinidade neste tocante é a afinidade pelo soro albumina. Vários dAbs e proteínas de fusão anti-soro são listadas, e servem de suporte para as faixas de variação descritas. Muitos dos exemplos têm cinética favorável no ser humano e em um ou mais animais não humanos (por exemplo, no homem e no macaco *Cynomolgus* e/ou camundongo). A escolha do dAb ou produto que o compreenda pode ser individualizado, de acordo com a invenção, dependendo da configuração (por exemplo, crônica ou aguda) a ser tratada terapeuticamente.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[021] Neste relatório descritivo a invenção foi descrita fazendo referência às modalidades de modo a permitir uma redação clara e concisa do relatório descritivo. O objetivo é, e seria interessante, que as modalidades possam ser separadas ou combinadas de formas variadas sem se desmembrarem da invenção.

[022] Salvo definição em contrário, o conjunto de termos técnicos e científicos aqui empregados adota significado idêntico ao comumente entendido por um indivíduo versado na técnica básica (por exemplo, em cultura celular, genética molecular, química de ácidos nucleicos, técnicas de hibridização e bioquímica). Técnicas de uso padronizado são utilizadas para métodos moleculares, genéticos e bioquímicos (vide, para uma visão geral, Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª ed. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. e Ausubel *et al.*, Short Protocols in Molecular Biology (1999) 4ª Ed, John Wiley & Sons, Inc. os quais são incorporados ao presente por meio de referência) e métodos químicos.

[023] Como utilizado no presente, a expressão “antagonista do Receptor do tipo 1 do Fator de Necrose Tumoral (TNFR1)” ou “antagonista anti-TNFR1” ou similar se refere a um agente (por exemplo, uma molécula, um composto) que aglutina

TNFR1 e pode inibir uma (isto é, uma ou mais) função do TNFR1. Por exemplo, um antagonista do TNFR1 pode inibir a aglutinação do TNF α ao TNFR1 e/ou inibir a transdução de sinal mediada através do TNFR1. Do mesmo modo, os processos mediados pelo TNFR1 e as respostas celulares (por exemplo, morte celular induzida por TNF α em um ensaio de citotoxicidade padronizado L929) podem ser inibidos com um antagonista do TNFR1.

[024]Um “paciente” é qualquer animal, por exemplo, um mamífero, por exemplo, um primata não humano (como um babuíno, macaco rhesus ou macaco *Cynomolgus*), camundongo, humano, coelho, rato, cão, gato ou porco. Em uma modalidade, o paciente é um ser humano.

[025]Como utilizado no presente, “peptídeo” se refere a cerca de dois a cerca de 50 aminoácidos que são ligados em conjunto por meio de ligações peptídicas.

[026]Como utilizado no presente, “polipeptídeo” se refere a pelo menos cerca de 50 aminoácidos que são ligados em conjunto por ligações peptídicas. Polipeptídeos, de modo geral, compreendem estrutura terciária e enovelam-se em domínios funcionais.

[027]Como utilizado no presente, um anticorpo se refere à IgG, IgM, IgA, IgD ou IgE ou a um fragmento (como um Fab, F(ab')₂, Fv, Fv com ligação dissulfídica, scFv, anticorpo multiespecífico de conformação fechada, scFv com ligação dissulfídica, *diabody*) quer derivado de qualquer espécie que naturalmente produza um anticorpo, quer criado pela tecnologia de DNA recombinante; seja isolado do soro, células B, hibridomas, transfectomas, levedura ou bactérias.

[028]Como utilizado no presente, “formato do anticorpo” se refere a qualquer estrutura de polipeptídeo adequada na qual um ou mais domínios variáveis do anticorpo podem ser incorporados para conferir especificidade de aglutinação pelo antígeno na estrutura. Uma variedade de formatos de anticorpo adequados é conhecida na técnica, como, anticorpos quiméricos, anticorpos humanizados, anticorpos

humanos, anticorpos de cadeia única, anticorpos biespecíficos, cadeias pesadas de anticorpo, cadeias leves de anticorpo, homodímeros e heterodímeros de cadeias pesadas e/ou cadeias leves de anticorpo, fragmentos de aglutinação ao antígeno de qualquer dos já mencionados (por exemplo, um fragmento Fv (por exemplo, Fv de cadeia única (scFv), um Fv com ligação dissulfídica), um fragmento Fab, um fragmento Fab', um fragmento F(ab')₂), um domínio variável de anticorpo único (por exemplo, um dAb, V_H, V_{HH}, V_L), e versões modificadas de qualquer dos já mencionados (por exemplo, modificados pela anexação covalente de polietileno glicol ou outro polímero adequado ou um V_{HH} humanizado).

[029]A expressão “domínio variável único da imunoglobulina” se refere a um domínio variável de anticorpo (V_H, V_{HH}, V_L) que aglutina especificamente um antígeno ou epítipo independentemente de diferentes domínios ou regiões V. Um domínio variável único da imunoglobulina pode estar presente em um formato (por exemplo, homomultímero ou heteromultímero) com outras regiões variáveis ou domínios variáveis onde as outras regiões ou domínios não são requeridos para a aglutinação do antígeno pelo único domínio variável da imunoglobulina (isto é, onde o domínio variável único da imunoglobulina aglutina o antígeno independentemente dos domínios variáveis adicionais). Um “anticorpo do domínio” ou “dAb” é o mesmo que um “domínio variável único da imunoglobulina” como a expressão é aqui empregada. Um “único domínio variável da imunoglobulina” é o mesmo que um “domínio variável único da imunoglobulina” como a expressão é aqui utilizada. Um “domínio variável de anticorpo único” ou um “domínio variável único do anticorpo” é o mesmo que um “domínio variável único da imunoglobulina” como a expressão é aqui utilizada. Um domínio variável único da imunoglobulina é, em uma modalidade, um domínio variável de anticorpo humano, mas também inclui domínios variáveis de anticorpo único de outra espécie como dAbs V_{HH} de roedores (por exemplo, como revelado no documento WO 00/29004, cujos conteúdos são incorporados ao presente por meio de referência em

sua totalidade), tubarão-enfermeiro e Camelídeos. V_{HH} de Camelídeos são polipeptídeos de domínio variável único da imunoglobulina que são derivados de espécies que incluem camelo, lhama, alpaca, dromedário, e guanaco, que produzem anticorpos de cadeia pesada naturalmente desprovidos de cadeias leves. O V_{HH} pode ser humanizado.

[030]Um “domínio” é uma estrutura de proteína enovelada que tem estrutura terciária independente do restante da proteína. De modo geral, os domínios são responsáveis por propriedades funcionais discretas das proteínas, e em muitos casos podem ser adicionados, removidos ou transferidos a outras proteínas sem perda da função do restante da proteína e/ou do domínio. Um “domínio variável de anticorpo único” é um domínio de polipeptídeo enovelado compreendendo sequências características de domínios variáveis do anticorpo. Portanto, inclui domínios variáveis do anticorpo completos e domínios variáveis modificados, por exemplo, em que uma ou mais alças foram substituídas por sequências que não são características dos domínios variáveis do anticorpo, ou domínios variáveis do anticorpo que foram truncados ou compreendem extensões de terminal N ou C, bem como fragmentos enovelados de domínios variáveis que preservam pelo menos a atividade aglutinante e especificidade do domínio de comprimento total.

[031]No presente pedido, os termos “prevenção” e “prevenir” envolvem a administração da composição protetora antes da indução da doença ou condição. “Tratamento” e “tratar” envolvem a administração da composição protetora depois que os sintomas da doença ou condição se manifestaram. “Supressão” ou “suprimir” se refere à administração da composição depois de um evento indutor, porém antes da manifestação clínica da doença ou condição.

[032]Como utilizado no presente, o termo “dose” se refere à quantidade total de ligante administrada a um indivíduo de uma só vez (dose unitária), ou em duas ou mais administrações ao longo de um intervalo de tempo definido. Por exemplo, uma

dose pode se referir à quantidade de ligante (por exemplo, ligante compreendendo um domínio variável único da imunoglobulina que aglutina o antígeno alvo) administrada a um indivíduo ao longo do curso de um dia (24 horas) (dose diária), dois dias, uma semana, duas semanas, três semanas ou um ou mais meses (por exemplo, por uma administração, ou por duas ou mais administrações). O intervalo entre doses pode ser qualquer período de tempo desejado. A expressão “farmaceuticamente eficaz”, quando em referência a uma dose, significa um montante suficiente do ligante, domínio ou agente farmaceuticamente ativo para proporcionar o efeito desejado. O montante de caráter “eficaz” irá variar de indivíduo para indivíduo, dependendo de sua idade e condição geral, da droga particular ou do agente farmaceuticamente ativo e de outros fatores similares. Sendo assim, nem sempre é possível especificar um montante exato “eficaz” que seja aplicável a todos os pacientes. No entanto, uma dose “eficaz” apropriada em qualquer caso individual pode ser determinada por um indivíduo versado na técnica usando experimentação de rotina.

[033]Métodos para análise farmacocinética e determinação da meia-vida do ligante (por exemplo, domínio variável único, proteína de fusão ou ligante multiespecífico) serão familiares aos indivíduos versados na técnica. Detalhes podem ser encontrados em *Kenneth, A et al*: Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists e em *Peters et al*, Pharmacokinetic analysis: A Practical Approach (1996). Cita-se ainda “Pharmacokinetic”, M Gibaldi & D Perron, publicado por Marcel Dekker, 2ª edição rev. e amp. (1982), que descreve parâmetros farmacocinéticos, como meias-vidas t_{α} e t_{β} e área sob a curva (AUC). Opcionalmente, todos os parâmetros farmacocinéticos e valores citados neste documento devem ser interpretados como valores em um ser humano. Opcionalmente, todos os parâmetros farmacocinéticos e valores citados neste documento devem ser interpretados como valores em um camundongo ou rato ou macaco *Cynomolgus*.

[034]Meias-vidas (t_{α} e t_{β}) e AUC podem ser determinadas a partir

de uma curva de concentração de ligante no soro em relação ao tempo. O pacote de análise WinNonlin, por exemplo, versão 5.1 (disponível através de Pharsight Corp., Mountain View, CA94040, EUA) pode ser utilizado, por exemplo, para modelar a curva. Quando uma modelagem bicompartimental é utilizada, em uma primeira fase (a fase alfa) o ligante é submetido principalmente à distribuição no paciente, com alguma eliminação. Uma segunda fase (fase beta) é a fase em que o ligante foi distribuído e a concentração no soro se reduz à medida que o ligante é liberado do paciente. A meia-vida t_{α} é a meia-vida da primeira fase e a meia-vida t_{β} é a meia-vida da segunda fase. Sendo assim, em uma modalidade, no contexto da presente invenção, o domínio variável, proteína de fusão ou ligante tem uma meia-vida t_{α} na faixa (ou de aproximadamente) equivalente ou superior a 15 minutos. Em uma modalidade, o limite inferior da faixa é de (ou é aproximadamente) 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 10 horas, 11 horas ou 12 horas. Além disso, ou como alternativa, o domínio variável, proteína de fusão ou ligante de acordo com a invenção terá uma meia-vida t_{α} na faixa de até e inclusive 12 horas (ou aproximadamente 12 horas). Em uma modalidade, o limite superior da faixa é de (ou é aproximadamente) 11, 10, 9, 8, 7, 6 ou 5 horas. Um exemplo de uma faixa adequada é (ou é aproximadamente) 1 a 6 horas, 2 a 5 horas ou 3 a 4 horas.

[035] Em uma modalidade, a presente invenção proporciona o domínio variável, proteína de fusão ou ligante de acordo com a invenção que tem uma meia-vida t_{β} na faixa (ou de aproximadamente) equivalente ou superior a 2,5 horas. Em uma modalidade, o limite inferior da faixa é de (ou é aproximadamente) 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 10 horas, 11 horas, ou 12 horas. Além disso, ou como alternativa, a meia-vida t_{β} é (ou é aproximadamente) de até e inclusive 21 ou 25 dias. Em uma modalidade, o limite superior da faixa é igual a (ou é aproximadamente) 12 horas, 24 horas, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 10 dias, 15 dias, 19 dias, 20 dias, 21 dias ou 22 dias. Por exemplo, o domínio variável, proteína de fusão ou ligante de acordo com a

invenção terá uma meia-vida $t_{1/2}$ na faixa de 12 a 60 horas (ou aproximadamente 12 a 60 horas). Em outra modalidade, estará na faixa de 12 a 48 horas (ou aproximadamente 12 a 48 horas). Em uma modalidade mais, estará na faixa de 12 a 26 horas (ou aproximadamente 12 a 26 horas).

[036] Como alternativa ao uso da modelagem bicompartimental, o indivíduo versado estará familiarizado com o uso de modelagem não compartimental, que pode ser utilizada para determinar meias-vidas terminais (neste tocante, a expressão “meia-vida terminal” como utilizado no presente significa uma meia-vida terminal determinada por modelagem não compartimental). O pacote de análise WinNonlin, por exemplo, versão 5.1 (disponível através de Pharsight Corp., Mountain View, CA94040, EUA) pode ser utilizado, por exemplo, para modelar a curva deste modo. Neste exemplo, em uma modalidade, o domínio variável único, proteína de fusão ou ligante tem uma meia-vida terminal de pelo menos (ou de pelo menos aproximadamente) 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 28 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 7 dias, 14 dias, 15 dias, 16 dias, 17 dias, 18 dias, 19 dias, 20 dias, 21 dias, 22 dias, 23 dias, 24 dias ou 25 dias. Em uma modalidade, o limite superior desta faixa é de (ou é aproximadamente) 24 horas, 48 horas, 60 horas ou 72 horas ou 120 horas. Por exemplo, a meia-vida terminal está na faixa (ou é aproximadamente) de 8 horas a 60 horas, ou 8 horas a 48 horas ou 12 a 120 horas, por exemplo, no homem.

[037] Além disso, ou como alternativa aos critérios acima, o domínio variável, proteína de fusão ou ligante de acordo com a invenção tem um valor AUC (área sob a curva) na faixa equivalente ou superior a (ou de aproximadamente) 1 mg.min/ml. Em uma modalidade, o limite inferior da faixa é de (ou é aproximadamente) 5, 10, 15, 20, 30, 100, 200 ou 300 mg.min/ml. Além disso, ou como alternativa, o domínio variável, proteína de fusão ou ligante de acordo com a invenção tem uma AUC na faixa de até (ou de aproximadamente) 600 mg.min/ml. Em uma modalidade, o limite superior da faixa é de (ou é aproximadamente) 500, 400, 300, 200, 150, 100, 75 ou 50 mg.min/ml.

Em termos vantajosos, o domínio variável, proteína de fusão ou ligante terá uma AUC (ou aproximadamente na) na faixa selecionada a partir do grupo formado pelos seguintes: 15 a 150 mg.min/ml, 15 a 100 mg.min/ml, 15 a 75 mg.min/ml, e 15 a 50mg.min/ml.

[038]“Ressonância de Plasma de Superfície”: Ensaios de competição podem ser usados para determinar se um epítopo ou antígeno específico, como a soro albumina humana, compete com outro antígeno ou epítopo, como soro albumina de *Cynomolgus*, pela aglutinação a um ligante de aglutinação do soro albumina aqui descrito, como um dAb específico. De modo similar, ensaios de competição podem ser usados para determinar se um primeiro ligante, como dAb, compete com um segundo ligante, como um dAb, pela aglutinação a um antígeno ou epítopo alvo. A expressão “compete”, como utilizada no presente, se refere a uma substância, como uma molécula, composto, preferencialmente uma proteína, que é capaz de interferir em qualquer grau na interação de aglutinação específica entre duas ou mais moléculas. A expressão “não inibe de forma competitiva” significa que a substância, como uma molécula, composto, preferencialmente uma proteína, não interfere em qualquer grau mensurável ou significativo na interação de aglutinação específica entre duas ou mais moléculas. A interação de aglutinação específica entre duas ou mais moléculas inclui, preferencialmente, a interação de aglutinação específica entre um domínio variável único e seu parceiro ou alvo cognato. A molécula interferente ou concorrente pode ser outro domínio variável único ou pode ser uma molécula que seja similar no aspecto estrutural ou funcional a um parceiro ou alvo cognato.

[039]A expressão “grupo de aglutinação” se refere a um domínio que aglutina especificamente um antígeno ou epítopo independentemente de um domínio de aglutinação do epítopo ou antígeno diferente. O grupo de aglutinação pode ser um anticorpo do domínio (dAb) ou pode ser um domínio que seja um derivado de um esqueleto de proteína não imunoglobulina, por exemplo, um esqueleto selecionado a partir

do grupo formado por CTLA-4, lipocalina, SpA, um affibody, um avímero, GroEI, transferrina, GroES e fibronectina, que aglutina a outro ligante, que não o ligante natural (no caso da presente invenção, o grupo aglutina soro albumina). Consulte o documento WO2008/096158, que revela exemplos de esqueletos de proteína e métodos para selecionar domínios de aglutinação específicos de antígeno ou epítipo de repertórios (vide os Exemplos 17 a 25). Essas descrições específicas do documento WO2008/096158 são expressamente incorporadas ao presente pedido por meio de citação, como se aqui estivessem explicitamente redigidas e para uso juntamente com a presente invenção, e considera-se que qualquer parte de tal descrição pode ser incorporada em uma ou mais das presentes reivindicações).

[040]Em um primeiro aspecto, a invenção proporciona uma variante do domínio variável único da imunoglobulina anti-soro albumina (SA) de DOM7h-14, em que a variante compreende pelo menos uma mutação na região CDR3 92 a 96 (numeração da posição segundo Kabat) em comparação a DOM7h-14, e em que a variante tem de 1 a 8 alterações em comparação à sequência de aminoácido de DOM7h-14.

[041]Opcionalmente, a variante compreende um motivo AQG(X1)(X2)(X3)P(X4)T, em que A está na posição 89 (segundo Kabat), e pelo menos um entre (X1) a (X4) representa uma alteração de aminoácido em comparação à sequência de DOM7h-14.

[042]Em uma modalidade, a posição 95 (segundo Kabat) é Pro. Adicionalmente, ou como alternativa, em uma modalidade a posição 89 (segundo Kabat) é Ala. Adicionalmente, ou como alternativa, em uma modalidade a posição 90 (segundo Kabat) é Gln. Adicionalmente, ou como alternativa, em uma modalidade a posição 91 (segundo Kabat) é Gli. Adicionalmente, ou como alternativa, em uma modalidade a posição 97 (segundo Kabat) é Tr.

[043]Em uma modalidade, a variante compreende uma mutação em cada uma das posições 92, 93 e 94 e opcionalmente na posição 96 (numeração segundo Kabat)

em comparação a DOM7h-14.

[044]Opcionalmente, a variante compreende um ou mais resíduos de aminoácidos selecionados entre

Posição 92 = L ou F,

Posição 93 = R, M ou K,

Posição 94 = H ou K, e

Posição 96 = K ou M (numeração segundo Kabat).

[045]Em uma modalidade, a variante compreende uma Lis ou Met na posição 96 (numeração segundo Kabat) em comparação a DOM7h-14. Nesta modalidade, opcionalmente, a variante compreende um ou mais resíduos de aminoácidos selecionados entre

Posição 92 = L ou F,

Posição 93 = R, M ou K, e

Posição 94 = H ou K (numeração segundo Kabat).

[046]Em uma modalidade, a variante compreende uma sequência de aminoácido que é idêntica à sequência de aminoácido de um domínio variável único selecionado a partir de DOM7h-14-10, DOM7h-14-18, DOM7h-14-28 e DOM7h-14-36 ou tem até 4 alterações em comparação à sequência de aminoácido selecionada, em que a variante compreende pelo menos uma mutação na região CDR3 92 a 96 (numeração da posição segundo Kabat) em comparação a DOM7h-14.

[047]Um aspecto da invenção proporciona um grupo de aglutinação anti-soro albumina (SA) compreendendo CDR3 de um variante de acordo com o primeiro aspecto da invenção. Em uma modalidade, grupo de aglutinação SA compreende CDR1 da variante selecionada ou uma sequência de aminoácido que é pelo menos 50% idêntica à CDR1 da variante selecionada. Adicionalmente, ou como alternativa, em uma modalidade grupo de aglutinação SA compreende a CDR2 da variante selecionada ou uma sequência de aminoácido que é pelo menos 50% idêntica à CDR2 da

variante selecionada.

[048]Em um aspecto adicional da invenção, é fornecida uma variante do domínio variável único da imunoglobulina anti-soro albumina (SA) de DOM7h-14, em que a variante compreende uma Ser na posição 22 e uma Glu na posição 42 (numeração segundo Kabat) em comparação a DOM7h-14, e em que a variante tem de 0 a 4 alterações adicionais em comparação à sequência de aminoácido de DOM7h-14. Em uma modalidade, a variante compreende uma sequência de aminoácido que é idêntica à sequência de aminoácido de DOM7h-14-19 ou tem até 4 alterações em comparação à sequência de aminoácido de DOM7h-14-19, em que a variante compreende uma Ser na posição 22 e uma Glu na posição 42 (numeração segundo Kabat) em comparação a DOM7h-14.

[049]Em uma modalidade, a variante ou grupo de aglutinação de acordo com qualquer aspecto ou modalidade da invenção compreende um ou mais das seguintes características cinéticas:

(a)A variante ou grupo compreende um sítio de aglutinação que aglutina especificamente a SA humana com uma constante de dissociação (K_D) de (ou de cerca de) 0,1 a (ou a cerca de) 10000 nM, opcionalmente de (ou de cerca de) 1 a (ou a cerca de) 6000 nM, como determinado pela ressonância de plasma de superfície;

(b)A variante ou grupo compreende um sítio de aglutinação que aglutina especificamente a SA humana com uma constante para a taxa de dissociação (K_d) de (ou de cerca de) $1,5 \times 10^{-4}$ a (ou a cerca de) $0,1 \text{ s}^{-1}$, opcionalmente de (ou de cerca de) 3×10^{-4} a (ou a cerca de) $0,1 \text{ s}^{-1}$ como determinado pela ressonância de plasma de superfície;

(c)A variante ou grupo compreende um sítio de aglutinação que aglutina especificamente a SA humana com uma constante para a taxa de associação (K_a) de (ou de cerca de) 2×10^6 a (ou a cerca de) $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, opcionalmente de (ou de cerca de) 1×10^6 a (ou a cerca de) $2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ como determinado pela ressonância

de plasma de superfície;

(d)A variante ou grupo compreende um sítio de aglutinação que aglutina especificamente a SA do macaco *Cynomolgus* com uma constante de dissociação (K_D) de (ou de cerca de) 0,1 a (ou a cerca de) 10000 nM, opcionalmente de (ou de cerca de) 1 a (ou a cerca de) 6000 nM, como determinado pela ressonância de plasma de superfície;

(e)A variante ou grupo de qualquer reivindicação anterior, em que a variante compreende um sítio de aglutinação que aglutina especificamente a SA do macaco *Cynomolgus* com uma constante para a taxa de dissociação (K_d) de (ou de cerca de) $1,5 \times 10^{-4}$ a (ou a cerca de) $0,1 \text{ s}^{-1}$, opcionalmente de (ou de cerca de) 3×10^{-4} a (ou a cerca de) $0,1 \text{ s}^{-1}$ como determinado pela ressonância de plasma de superfície;

(f)A variante ou grupo de qualquer reivindicação precedente, em que a variante compreende um sítio de aglutinação que aglutina especificamente a SA do macaco *Cynomolgus* com uma constante para a taxa de associação (K_a) de (ou de cerca de) 2×10^6 a (ou a cerca de) $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, opcionalmente de (ou de cerca de) 1×10^6 a (ou a cerca de) $5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ como determinado pela ressonância de plasma de superfície;

(g)A variante ou grupo compreende um sítio de aglutinação que aglutina especificamente SA de rato com uma constante de dissociação (K_D) de (ou de cerca de) 1 a (ou a cerca de) 10000 nM, opcionalmente de (ou de cerca de) 20 a (ou a cerca de) 6000 nM, como determinado pela ressonância de plasma de superfície;

(h)A variante ou grupo compreende um sítio de aglutinação que aglutina especificamente SA de rato com uma constante para a taxa de dissociação (K_d) de (ou de cerca de) 2×10^{-3} a (ou a cerca de) $0,15 \text{ s}^{-1}$, opcionalmente de (ou de cerca de) 9×10^{-3} a (ou a cerca de) $0,14 \text{ s}^{-1}$ como determinado pela ressonância de plasma de superfície;

(i)A variante ou grupo compreende um sítio de aglutinação que aglutina

especificamente SA de rato com uma constante para a taxa de associação (K_a) de (ou de cerca de) 2×10^6 a (ou a cerca de) $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, opcionalmente de (ou de cerca de) 1×10^6 a (ou a cerca de) $3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ como determinado pela ressonância de plasma de superfície;

(j)A variante ou grupo compreende um sítio de aglutinação que aglutina especificamente SA de camundongo com uma constante de dissociação (K_D) de (ou de cerca de) 1 a (ou a cerca de) 10000 nM como determinado pela ressonância de plasma de superfície;

(k)A variante ou grupo compreende um sítio de aglutinação que aglutina especificamente SA de camundongo com uma constante para a taxa de dissociação (K_d) de (ou de cerca de) 2×10^{-3} a (ou a cerca de) $0,15 \text{ s}^{-1}$ como determinado pela ressonância de plasma de superfície; e/ou

(l)A variante ou grupo compreende um sítio de aglutinação que aglutina especificamente SA de camundongo com uma constante para a taxa de associação (K_a) de (ou de cerca de) 2×10^6 a (ou a cerca de) $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, opcionalmente de (ou de cerca de) 2×10^6 a (ou a cerca de) $1,5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ como determinado pela ressonância de plasma de superfície.

[050]Opcionalmente, a variante ou grupo tem

I: uma K_D de acordo com (a) e (d), uma K_d de acordo com (b) e (e), e uma K_a de acordo com (c) e (f); ou

II: uma K_D de acordo com (a) e (g), uma K_d de acordo com (b) e (h), e uma K_a de acordo com (c) e (i); ou

III: uma K_D de acordo com (a) e (j), uma K_d de acordo com (b) e (k), e uma K_a de acordo com (c) e (l); ou

IV: cinética de acordo com I e II; ou

V: cinética de acordo com I e III; ou

VI: cinética de acordo com I, II e III.

[051]A invenção também proporciona um ligante compreendendo uma variante ou grupo de qualquer modalidade ou aspecto precedente da invenção. Por exemplo, o ligante pode ser um ligante de dupla especificidade (vide o documento WO04003019 para exemplos de ligantes de dupla especificidade). Em um aspecto, a invenção proporciona um ligante multiespecífico compreendendo um grupo ou variante anti-SA de qualquer modalidade ou aspecto precedente da invenção e um grupo de aglutinação adicional que aglutina especificamente um antígeno alvo, exceto a SA. A ou cada grupo de aglutinação pode ser qualquer grupo de aglutinação que aglutina especificamente um alvo, por exemplo, o grupo é um anticorpo, fragmento de anticorpo, scFv, Fab, dAb ou um grupo de aglutinação compreendendo um esqueleto de proteína não imunoglobulina. Esses grupos são descritos em detalhes no documento WO2008/096158 (vide exemplos 17 a 25, cuja descrição é aqui incorporada a título de referência). Exemplos de esqueletos não-imunoglobulina são CTLA-4, lipocalina, proteína A estafilocócica (spA), Affibody™, Avimers™, GroEL e fibronectina.

[052]Em uma modalidade, um filamento ligante é proporcionado entre o grupo de aglutinação anti-alvo e a variante ou grupo única anti-SA, o filamento ligante compreendendo a sequência de aminoácido AST, opcionalmente ASTSGPS, por exemplo, onde dAbs anti-SA e anti-alvo são utilizados. Filamentos ligantes alternativos são descritos no documento WO2007085814 (aqui incorporado a título de citação) e no documento WO2008/096158 (vide a passagem na página 135, linha 12, na página 140, linha 14, cuja descrição e todas as sequências de filamentos ligantes são aqui expressamente incorporadas a título de citação como se aqui estivessem explicitamente redigidas e para uso com a presente invenção, e considera-se que qualquer parte de tal descrição pode ser incorporada em uma ou mais das presentes reivindicações).

[053]Em uma modalidade de ligante multiespecífico, o antígeno alvo pode ser, ou ser parte de, polipeptídeos, proteínas ou ácidos nucleicos, os quais podem ser de

ocorrência natural ou sintética. Neste tocante, o ligante da invenção pode aglutinar o antígeno alvo e agir como um antagonista ou agonista (por exemplo, agonista receptor de EPO). Um indivíduo versado na técnica apreciará que a escolha seja ampla e variada. Eles podem ser, por exemplo, proteínas humanas ou animais, citocinas, receptores de citocina, onde receptores de citocina incluem receptores para citocinas, enzimas, cofatores para enzimas ou proteínas de aglutinação do DNA. Citocinas e fatores de crescimento adequados incluem, mas preferencialmente estão restritos a: ApoE, Apo-SAA, BDNF, Cardiotrofina-1, EGF, EGF receptor, ENA-78, Eotaxina, Eotaxina-2, Exodus-2, EpoR, FGF-ácido, FGF-básico, fator de crescimento de fibroblasto-10, ligante FLT3, Fractalcina (CX3C), GDNF, G-CSF, GM-CSF, GF- β 1, insulina, IFN- γ , IGF-I, IGF-II, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (72 a.a.), IL-8 (77 a.a.), IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18 (IGIF), Inibina α , Inibina β , IP-10, fator de crescimento de queratinócito-2 (KGF-2), KGF, Leptina, LIF, Linfotactina, substância inibidora Mulleriana, fator de inibição de colônia de monócito, proteína atrativa de monócito, M-CSF, MDC (67 a.a.), MDC (69 a.a.), MCP-1 (MCAF), MCP-2, MCP-3, MCP-4, MDC (67 a.a.), MDC (69 a.a.), MIG, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-3 α , MIP-3 β , MIP-4, fator de inibição de progenitor mielóide-1 (MPL-1), NAP-2, Neurturina, fator de crescimento nervoso, β -NGF, NT-3, NT-4, Oncostatin M, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PF-4, RANTES, SDF1 α , SDF1 β , SCF, SCGF, fator de célula tronco (SCF), TARC, TGF- α , TGF- β , TGF- β 2, TGF- β 3, fator de necrose tumoral (TNF), TNF- α , TNF- β , receptor de TNF I, receptor de TNF II, TNIL-1, TPO, VEGF, receptor de VEGF 1, receptor de VEGF 2, receptor de VEGF 3, GCP-2, GRO/MGSA, GRO- β , GRO- γ , HCC1, 1-309, HER 1, HER 2, HER 3 e HER 4, CD4, receptores da quimiocina humana CXCR4 ou CCR5, proteína não estrutural do tipo 3 (NS3) do vírus da hepatite C, TNF-alfa, IgE, IFN-gama, MMP-12, CEA, *H. pylori*, TB, Influenza, Hepatite E, MMP-12, receptores de internalização que são superexpressados em determinadas células, como o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), receptor ErBb2 em células

tumorais, receptor celular de internalização, receptor de LDL, receptor de FGF2, receptor ErbB2, receptor de transferrina, receptor de PDGF, receptor de VEGF, PsmAr, uma proteína de matriz extracelular, elastina, fibronectina, laminina, antitripsina α 1-, inibidor de protease do fator tecidual, PDK1, GSK1, Bad, caspase-9, forquilha (*Forkhead*), um antígeno de *Helicobacter pylori*, um antígeno de *Mycobacterium tuberculosis*, e um antígeno do vírus influenza. Seria interessante que essa lista não fosse de forma alguma definitiva.

[054]Em uma modalidade, o ligante multiespecífico compreende um grupo ou variante do dAb anti-SA da invenção e um grupo de aglutinação anti-TNFR1, por exemplo, um dAb anti-TNFR1. Opcionalmente, o ligante tem apenas um grupo de aglutinação anti-TNFR1 (por exemplo, dAb) para reduzir a chance de reticulação do receptor. Em uma modalidade, a variante do dAb anti-SA é DOM7h-14-10.

[055]Em uma modalidade, o grupo de aglutinação anti-TNFR1 é o DOM1h-131-206 revelado no documento WO2008149148 (cuja sequência de aminoácido e sequência de nucleotídeo, como revelado naquele pedido PCT, são aqui expressamente incorporadas a título de citação como se aqui estivessem explicitamente redigidas e para uso com a presente invenção, e considera-se que qualquer parte de tal descrição pode ser incorporada em uma ou mais das presentes reivindicações). Em uma modalidade, o ligante multiespecífico compreende ou consiste da sequência de aminoácido do DOM1h-131-206 e da sequência de aminoácido do DOM7h-14-10.

[056]Em uma modalidade, o grupo de aglutinação anti-TNFR1 ou dAb é qualquer um dentre esse grupo ou dAb revelado no pedido copendente USSN 61/153.746, cuja descrição é aqui incorporada a título de citação. Em uma modalidade, o grupo de aglutinação anti-TNFR1 compreende uma sequência de aminoácido que é pelo menos 95% idêntica à sequência de aminoácido do DOM1h-574-156, DOM1h-574-72, DOM1h-574-109, DOM1h-574-138, DOM1h-574-162 ou DOM1h-574-180 ou à sequência de aminoácido de qualquer dAb anti-TNFR1 revelada no Quadro 3. Em uma

modalidade, o ligante multiespecífico compreende ou consiste da sequência de aminoácido de DOM1h-574-156 e da sequência de aminoácido de DOM7h-14-10.

[057]Em uma modalidade, o ligante da invenção é uma proteína de fusão compreendendo uma variante ou grupo da invenção fusionada direta ou indiretamente em um ou mais polipeptídeos. Por exemplo, a proteína de fusão pode ser uma “fusão de droga”, como revelado no documento WO2005/118642 (cuja descrição é aqui incorporada a título de citação), compreendendo uma variante ou grupo da invenção e uma droga de polipeptídeo, como definido naquele pedido PCT.

[058]Como utilizado no presente, "droga" se refere a qualquer composto (por exemplo, molécula orgânica pequena, ácido nucleico, polipeptídeo) que possa ser administrado a um indivíduo para produzir um benefício, efeito terapêutico ou diagnóstico através da aglutinação to e/ou alteração da função de uma molécula alvo biológica no indivíduo. A molécula alvo pode ser uma molécula alvo endógena codificada por um genoma do indivíduo (por exemplo, um receptor enzimático, fator de crescimento, citocina codificada pelo genoma do indivíduo) ou uma molécula alvo exógena codificada pelo genoma de um patógeno (por exemplo, uma enzima codificada pelo genoma de um vírus, bactéria, fungo, nematóide ou outro patógeno). Drogas adequadas ao uso em conjugados e proteínas de fusão compreendendo uma variante do dAb anti-SA da invenção são reveladas no documento WO2005/118642 e no documento WO2006/059106 (cujas descrições integrais são incorporadas ao presente por meio de referência, e incluindo a relação de drogas específicas, como se esta relação estivesse expressamente redigida no presente pedido, e considera-se que essa incorporação fornece a descrição das drogas específicas para inclusão nas presentes reivindicações). Por exemplo, a droga pode ser peptídeo similar ao glucagon 1 (GLP-1) ou uma variante, interferon alfa 2b ou uma variante ou exendina-4 ou uma variante.

[059]Em uma modalidade, a invenção proporciona um conjugado da droga como definido e descrito no documento WO2005/118642 e no documento

WO2006/059106, em que o conjugado compreende uma variante ou grupo da invenção. Em um exemplo, a droga é ligada de forma covalente a uma variante ou grupo (por exemplo, a variante ou grupo e a droga são expressos como parte de um único polipeptídeo). Como alternativa, em um exemplo, a droga não é associada ou ligada de modo covalente à variante ou grupo. A droga pode ser ligada ou não de modo covalente à variante ou grupo diretamente ou indiretamente (por exemplo, através de um filamento ligante adequado e/ou ligação não covalente de parceiros de aglutinação complementares (por exemplo, biotina e avidina)). Quando são empregados parceiros de aglutinação complementares, um dos parceiros de aglutinação pode ser ligado de modo covalente à droga diretamente ou através de um grupo de filamento ligante adequada, e o parceiro de aglutinação complementar pode ser ligado de modo covalente à variante ou grupo diretamente ou através de um grupo de filamento ligante adequada. Quando a droga é um polipeptídeo ou peptídeo, a composição da droga pode ser uma proteína de fusão, em que o polipeptídeo ou peptídeo, a droga e o grupo de aglutinação de polipeptídeo são partes (grupos) distintas de uma cadeia de polipeptídeo contínua. Como descrito no presente, os grupos de aglutinação de polipeptídeo e grupos da droga de polipeptídeo podem ser diretamente ligadas uma à outra por meio de uma ligação peptídica, ou ligadas através de um filamento ligante de aminoácido, ou peptídeo ou polipeptídeo adequado.

[060]Um ligante que contém uma variante ou grupo de domínio variável único (monômero) da invenção ou mais que um grupo ou domínio variável único (multímero, proteína de fusão, conjugado, e ligante de dupla especificidade como ora definidos) que se aglutina especificamente à soro albumina, pode ainda compreender uma ou mais entidades selecionadas a partir de, mas preferencialmente não restritas a um identificador, um *tag*, um domínio variável único adicional, um dAb, um anticorpo, um fragmento de anticorpo, um marcador e uma droga. Uma ou mais dessas entidades podem estar localizadas no terminal COOH ou no terminal N ou tanto no terminal N

quanto no terminal COOH do ligante compreendendo o domínio variável único ou grupo, (seja imunoglobulina ou domínio variável único não-imunoglobulina). Uma ou mais dessas entidades podem estar localizadas no terminal COOH ou no terminal N, ou tanto no terminal N quanto no terminal COOH do domínio variável único ou grupo que aglutina especificamente soro albumina do ligante que contém um domínio variável único (monômero) ou grupo ou mais que um domínio variável único ou grupo (multímero, proteína de fusão, conjugado, e ligante de dupla especificidade como ora definido). Exemplos não limitantes de tags que podem estar posicionadas em um ou mais destes terminais incluem a HA, his ou uma myc tag. As entidades, incluindo-se uma ou mais tags, identificadores e drogas, podem ser ligadas ao ligante que contém um domínio variável único (monômero) ou mais que um domínio variável único ou grupo (multímero, proteína de fusão, conjugado, e ligante de dupla especificidade como ora definido), que aglutina soro albumina, quer diretamente ou quer através de filamentos ligantes como descrito acima.

[061]Um aspecto da invenção proporciona um produto de fusão, por exemplo, uma proteína de fusão ou fusão com um peptídeo ou conjugado com uma droga NCE (nova entidade química), compreendendo uma droga de polipeptídeo fusionada ou conjugada (para uma NCE) a qualquer variante ou grupo como descrito acima, opcionalmente em que a variante ou grupo é DOM7h-14-10 (ou uma variante que tem um aminoácido que é pelo menos 95, 96, 97, 98 ou 99% idêntico à sequência de aminoácido de DOM7h-14-10). O DOM7h-14-10 proporciona apenas uma modesta afinidade quando fusionado ou conjugado ao parceiro, tornando-o útil nos produtos de fusão.

[062]A invenção proporciona uma composição compreendendo uma variante, proteína de fusão, conjugado ou ligante de qualquer aspecto da invenção e um diluente, carreador, excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

[063]É ainda incluído no presente pedido um ácido nucleico isolado que

codifica qualquer das variantes, grupos, proteínas de fusão, conjugados ou ligantes aqui descritos, por exemplo, um ligante que contém um domínio variável único (monômero) da invenção ou mais que uma variante do domínio variável único (por exemplo, multímero, proteína de fusão, conjugado, e ligante de dupla especificidade como ora definido) que se aglutina especificamente ao soro albumina, ou que aglutina especificamente tanto a soro albumina humana quanto pelo menos um soro albumina não humana, ou seus fragmentos funcionalmente ativos. É ainda incluído um vetor e/ou um vetor de expressão, uma célula hospedeira compreendendo o vetor, por exemplo, uma célula vegetal ou animal e/ou linhagem celular transformada com um vetor, um método de expressar e/ou produzir uma ou mais variantes, grupos, proteínas de fusão ou ligantes que contém uma variante ou grupo do domínio variável único (monômero) ou mais de uns variantes ou grupos de domínio variável único (por exemplo, multímero, proteína de fusão, conjugado, e ligante de dupla especificidade como ora definido) que se aglutina especificamente ao soro albumina, ou seu(s) fragmento(s) codificado pelos ditos vetores, incluindo, em alguns casos, a cultura da célula hospedeira para que uns ou mais variantes, grupos, proteínas de fusão ou ligantes ou seus fragmentos sejam expressos e opcionalmente recuperem o ligante que contém um domínio variável único ou grupo (monômero) ou mais que um domínio variável único ou grupo (por exemplo, multímero, proteína de fusão, conjugado, e ligante de dupla especificidade como ora definido) que se aglutina especificamente à soro albumina, do meio de cultura da célula hospedeira. São adicionalmente incluídos métodos de colocar em contato um ligante aqui descrito com a soro albumina, inclusive soro albumina e/ou soro albumina não humana(s), e/ou um ou mais alvos, à exceção do soro albumina, onde os alvos incluem moléculas biologicamente ativas, e incluem proteínas animais, citocinas como listado acima, e incluem métodos onde o contato é estabelecido *in vitro*, bem como a administração de qualquer das variantes, grupos, proteínas de fusão ou ligantes descritos neste pedido a uma célula ou animal

hospedeiro individual *in vivo* e/ou *ex vivo*. Preferencialmente, a administração dos ligantes aqui descritos que compreendem um domínio variável único (imunoglobulina ou não-imunoglobulina) direcionado à soro albumina e/ou soro albumina não humana(s), e um ou mais domínios direcionados a um ou mais alvos, que não a soro albumina, elevarão a meia-vida, inclusive a meia-vida T beta e/ou terminal, do ligante anti-alvo. Moléculas de ácido nucleico que codificam as variantes, proteínas de fusão ou ligantes contendo domínio único ou seus fragmentos, inclusive seus fragmentos funcionais, são aqui contemplados. Vetores codificadores das moléculas de ácido nucleico, incluindo-se, porém preferencialmente não restritos a vetores de expressão, são contemplados nesse documento, como são células hospedeiras de uma linhagem celular ou organismo contendo um ou mais desses vetores de expressão. São ainda apreciados métodos de produção de qualquer variante, proteína de fusão ou ligante, incluindo-se, mas preferencialmente não restritos a qualquer dos ácidos nucleicos, vetores e células hospedeiras anteriormente mencionados.

[064]Um aspecto da invenção proporciona um ácido nucleico compreendendo uma sequência de nucleotídeo codificadora de uma variante de acordo com a invenção ou um ligante multiespecífico da invenção ou proteína de fusão da invenção.

[065]Um aspecto da invenção proporciona um ácido nucleico compreendendo a sequência de nucleotídeo de uma variante do DOM7h-14 selecionado a partir de DOM7h-14-10, DOM7h-14-18, DOM7h-14-28, DOM7h-14-36 e DOM7h-14-19 ou uma sequência de nucleotídeo que é pelo menos 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 ou 99% idêntica à dita sequência selecionada.

[066]Um aspecto da invenção proporciona um vetor compreendendo o ácido nucleico da invenção. Um aspecto da invenção proporciona uma célula hospedeira isolada compreendendo o vetor.

[067]É citado o documento WO2008/096158 para detalhes acerca dos sistemas de vetor de biblioteca, combinando domínios variáveis únicos, caracterização dos

ligantes de dupla especificidade, estrutura de ligantes de dupla especificidade, esqueletos para uso na construção de ligantes de dupla especificidade, usos dos dAbs anti-soro albumina e ligantes multiespecíficos e ligantes com meia-vida aprimorada, e composições e formulações que compreendem dAbs anti-soro albumina. Tais descrições são aqui incorporadas a título de citação para orientar o uso juntamente com a presente invenção, inclusive para variantes, grupos, ligantes, proteínas de fusão, conjugados, ácidos nucleicos, vetores, hospedeiros e composições da presente invenção.

[068]As sequências da variante do DOM7h-11, que não estão em conformidade com a invenção, são reveladas em um pedido de patente provisória dos Estados Unidos denominada IMPROVED ANTI-SERUM ALBUMIN BINDING VARIANTS, depositado na mesma data deste pedido. Essas sequências das variantes do DOM7h-11 (Nº ID DAS SEQS: 1-10 no pedido copendente) são aqui incorporadas a título de citação como se aqui estivessem explicitamente redigidas.

SEQUÊNCIAS

Quadro 1: Sequências de aminoácido dos dAbs da variante do DOM7h-14

DOM7h-14-10 (SEQ ID Nº: 1)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMW
RSSLQSGVP

SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGLRHPKTFGQGTKVEIKR

DOM7h-14-18 (SEQ ID Nº: 2)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMW
RSSLQSGVP

SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGLMKPMTFGQGTKVEIKR

DOM7h-14-19 (SEQ ID Nº: 3)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQWIGSQLSWYQQKPGEAPKLLIMW
RSSLQSGVP

SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGAALPRTFGQGTKVEIKR

DOM7h-14-28 (SEQ ID Nº: 4)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMW
RSSLQSGVP

SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGAALPKTFGQGTKVEIKR

DOM7h-14-36 (SEQ ID Nº: 5)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMW
RSSLQSGVP

SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGFKKPRTFGQGTKVEIKR

Quadro 2: Sequências de nucleotídeo dos dAbs da variante do DOM7h-14

DOM7h-14-10 (SEQ ID Nº: 6)

GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGG
AGA CCGTGTCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGG TCTCAGTTA
T CTTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCATGTGG
CGTTCCTCGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TG
GGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTAC
GTACTA CTGTGCTCAG GGTTCGAGGC ATCCTAAGAC GTTCGGCCAA GGGAC
CAAGG TGGAAATCAA ACGG

DOM7h-14-18 (SEQ ID Nº: 7)

GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGG
AGA CCGTGTCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGG TCTCAGTTA
T CTTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCATGTGG
CGTTCCTCGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TG
GGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTAC
GTACTA CTGTGCTCAG GGTCTTATGA AGCCTATGAC GTTCGGCCAA GGGACC
AAGG TGGAAATCAA ACGG

DOM7h-14-19 (SEQ ID Nº: 8)

GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGG

AGA CCGTGTCAACC ATCTCTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGG TCTCAGTTA
 T CTTGGTACCA GCAGAAACCA GGGGAAGCCC CTAAGCTCCT GATCATGTGG
 CGTTCCTCGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TG
 GGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTAC
 GTACTA CTGTGCTCAG GGTGCGGCGT TGCCTAGGAC GTTCGGCCAA GGGAC
 CAAGG TGGAAATCAA ACGG

DOM7h-14-28 (SEQ ID Nº: 9)

GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGG
 AGA CCGTGTCAACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGG TCTCAGTTA
 T CTTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCATGTGG
 CGTTCCTCGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TG
 GGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACA
 TACTA CTGTGCTCAG GGTGCGGCGT TGCCTAAGAC GTTCGGCCAA GGGACC
 AAGG TGGAAATCAA ACGG

DOM7h-14-36 (SEQ ID Nº: 10)

GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGG
 AGA CCGTGTCAACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGG TCTCAGTTA
 T CTTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCATGTGG
 CGTTCCTCGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG GCAGTGGATC TG
 GGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTAC
 GTACTA CTGTGCTCAG GGTTTTAAGA AGCCTCGGAC GTTCGGCCAA GGGAC
 CAAGG TGGAAATCAA ACGG

Quadro 3: Sequências de aminoácido de dAbs anti-TNFR1

>DOM1h-509 (SEQ ID Nº: 11)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYRMHWVRQAPGKSLEWVS
 SIDTRGSSTYYADPVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAVTMFSPF
 FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-510 (SEQ ID Nº: 12)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFADYGMRWVRQAPGKGLEWVS
SITRTGRVTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWRNRHGE
YLADFDYWGGGTLTVSS

>DOM1h-543 (SEQ ID Nº: 13)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFMRYRMHWVRQAPGKGLEWV
SSIDSNGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRTERS
PVFDYWGGGTLTVSS

>DOM1h-549 (SEQ ID Nº: 14)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVDYEMHWVRQAPGKGLEWVS
SISESGTTTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRRFSASTF
DYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574 (SEQ ID Nº: 15)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGHWEP
FDYWGGGTLTVSS

>DOM1h-574-1 (SEQ ID Nº: 16)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEP
YDYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-2 (SEQ ID Nº: 17)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEP
FDYWGGGTLTVSS

>DOM1h-574-7 (SEQ ID Nº: 18)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP

FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-8 (SEQ ID Nº: 19)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGPEWVS
QISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-9 (SEQ ID Nº: 20)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYMQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-10 (SEQ ID Nº: 21)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFGKYS MGWVRQAPGKDLEWVS
QISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-11 (SEQ ID Nº: 22)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEP
FDHWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-12 (SEQ ID Nº: 23)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-13 (SEQ ID Nº: 24)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-14 (SEQ ID Nº: 25)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS

QISNTGDRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-15 (SEQ ID N°: 26)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-16 (SEQ ID N°: 27)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVS
QISNTGDRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-17 (SEQ ID N°: 28)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVS
QISNTGDHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-18 (SEQ ID N°: 29)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKYSMGWVRQAPGKDLEWVS
QISNTGDRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-19 (SEQ ID N°: 30)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKYSMGWVRQAPGKDLEWVS
QISNTGDHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-25 (SEQ ID N°: 31)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-26 (SEQ ID N°: 32)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FEYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-27 (SEQ ID N°: 33)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKP
FEYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-28 (SEQ ID N°: 34)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVP
FEYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-29 (SEQ ID N°: 35)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRP
FEYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-30 (SEQ ID N°: 36)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QIANTGDRRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAAYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-31 (SEQ ID N°: 37)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPF
NYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-32 (SEQ ID N°: 38)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-33 (SEQ ID N°: 39)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRITYYADSVKGRFTISRDN SKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVP
FDNWGQGTLTVTVSS

>DOM1h-574-35 (SEQ ID N°: 40)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFITYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FQYWGQGTLTVTVSS

>DOM1h-574-36 (SEQ ID N°: 41)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFGKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLTVTVSS

>DOM1h-574-37 (SEQ ID N°: 42)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFFKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLTVTVSS

>DOM1h-574-38 (SEQ ID N°: 43)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYYYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLTVTVSS

>DOM1h-574-39 (SEQ ID N°: 44)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRRYYYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLTVTVSS

>DOM1h-574-40 (SEQ ID N°: 45)

EVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP

FKYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-53 (SEQ ID N°: 46)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGERRYADSVKGRFTISRDNPKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-54 (SEQ ID N°: 47)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVNYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
YEYWGQGTLVTVTS

>DOM1h-574-65 (SEQ ID N°: 48)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QIANTGDRRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-66 (SEQ ID N°: 49)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QIANTGDRRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-67 (SEQ ID N°: 50)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QIANTGDRRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-68 (SEQ ID N°: 51)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QIANTGDRRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-69 (SEQ ID N°: 52)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS

QIANTGDRRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGGLTVTVSS

>DOM1h-574-70 (SEQ ID N°: 53)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVYTGRWEP
FVYWGQGGLTVTVSS

>DOM1h-574-71 (SEQ ID N°: 54)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKPF
EYWGQGGLTVTVSS

>DOM1h-574-72 (SEQ ID N°: 55)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGGLTVTVSS

>DOM1h-574-73 (SEQ ID N°: 56)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRPF
EYWGQGGLTVTVSS

>DOM1h-574-74 (SEQ ID N°: 57)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPF
EYWGQGGLTVTVSS

>DOM1h-574-75 (SEQ ID N°: 58)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGGLTVTVSS

>DOM1h-574-76 (SEQ ID N°: 59)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-77 (SEQ ID N°: 60)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-78 (SEQ ID N°: 61)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-79 (SEQ ID N°: 62)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-84 (SEQ ID N°: 63)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRRYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-85 (SEQ ID N°: 64)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRRYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWKP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-86 (SEQ ID N°: 65)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRRYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-87 (SEQ ID N°: 66)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRRYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-88 (SEQ ID N°: 67)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRRYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-90 (SEQ ID N°: 68)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKFSMGWVRQAPGKGLEWVS
QIANTGDRRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-91 (SEQ ID N°: 69)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRTYYAHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-92 (SEQ ID N°: 70)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-93 (SEQ ID N°: 71)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-94 (SEQ ID N°: 72)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QIANTGDRRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAAYYCAIYTGRWPD

FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-95 (SEQ ID N°: 73)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QIANTGDRRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAAYYCAIYTGRWPD
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-96 (SEQ ID N°: 74)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRITYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPDF
DYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-97 (SEQ ID N°: 75)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRITYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPDF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-98 (SEQ ID N°: 76)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPD
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-99 (SEQ ID N°: 77)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWPD
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-100 (SEQ ID N°: 78)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVS
QISAWGDRITYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-101 (SEQ ID N°: 79)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVS

QISDGGQRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-102 (SEQ ID N°: 80)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVS
QISDSGYRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-103 (SEQ ID N°: 81)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVS
QISDGGTRTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FDYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-104 (SEQ ID N°: 82)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVS
QISDKGTRTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPF
DYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-105 (SEQ ID N°: 83)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVS
QISETGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPF
DYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-106 (SEQ ID N°: 84)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QINNTGSTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPF
DYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-107 (SEQ ID N°: 85)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVS
QISNTADRTYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-108 (SEQ ID N°: 86)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGPEWVS
QISNTADRITYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-109 (SEQ ID N°: 87)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRITYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-110 (SEQ ID N°: 88)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRITYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-111 (SEQ ID N°: 89)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRITYYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-112 (SEQ ID N°: 90)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRITYYTHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-113 (SEQ ID N°: 91)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRRYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-114 (SEQ ID N°: 92)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QILNTADRITYYDHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-115 (SEQ ID N°: 93)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRTYYDHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPF
EYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-116 (SEQ ID N°: 94)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRRYYAHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-117 (SEQ ID N°: 95)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRRYYDHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-118 (SEQ ID N°: 96)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRTYYAHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVYTGRWVS
FEYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-119 (SEQ ID N°: 97)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRTYYAHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCALYTGRWVS
FEYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-120 (SEQ ID N°: 98)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRTYYAHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVYTGRWVP
FEYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-121 (SEQ ID N°: 99)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRTYYAHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCALYTGRWVP

FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-122 (SEQ ID N°: 100)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QIANTADRRYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-123 (SEQ ID N°: 101)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRRYYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-124 (SEQ ID N°: 102)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGDRRYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-125 (SEQ ID N°: 103)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QIANTADRRYYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-126 (SEQ ID N°: 104)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QIANTGDRRYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-127 (SEQ ID N°: 105)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTADRRYYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-128 (SEQ ID N°: 106)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS

QIANTADRRYYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-129 (SEQ ID N°: 107)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QIVNTGDRRYYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-130 (SEQ ID N°: 108)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QIANTGDRRYYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-131 (SEQ ID N°: 109)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYDHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-132 (SEQ ID N°: 110)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYDHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-133 (SEQ ID N°: 111)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYDHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPF
VYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-134 (SEQ ID N°: 112)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYSHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-135 (SEQ ID N°: 113)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYTHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-137 (SEQ ID Nº: 114)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYTDAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPF
VYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-138 (SEQ ID Nº: 115)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPF
EYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-139 (SEQ ID Nº: 116)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPF
EYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-140 (SEQ ID Nº: 117)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QIADTGDRRYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-141 (SEQ ID Nº: 118)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRRYYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-142 (SEQ ID Nº: 119)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYDHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGGLTLTVSS

>DOM1h-574-143 (SEQ ID N°: 120)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYDDAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIY TGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-144 (SEQ ID N°: 121)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVS
QIADTADRRYYDDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIY TGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-145 (SEQ ID N°: 122)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVS
QIADTGDRRYDHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIY TGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-146 (SEQ ID N°: 123)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVS
QIADTGDRRYDDAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIY TGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-147 (SEQ ID N°: 124)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYAHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIY TGRWGP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-148 (SEQ ID N°: 125)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYAHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIY TGRWVPF
AYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-149 (SEQ ID N°: 126)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKY SMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYAHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIY TGRWGP

FQYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-150 (SEQ ID Nº: 127)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRITYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPF
QYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-151 (SEQ ID Nº: 128)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRITYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-152 (SEQ ID Nº: 129)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRITYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPF
QYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-153 (SEQ ID Nº: 130)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRITYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
QYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-154 (SEQ ID Nº: 131)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYDHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-155 (SEQ ID Nº: 132)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRITYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-156 (SEQ ID Nº: 133)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVS

QISDTADRTYYAHSVKGRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-157 (SEQ ID N°: 134)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYDHSVKGRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRP
FEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-158 (SEQ ID N°: 135)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYDHSVKGRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWRP
FEYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-159 (SEQ ID N°: 136)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYDHSVKGRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPF
VYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-160 (SEQ ID N°: 137)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYDHSVKGRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPF
VYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-161 (SEQ ID N°: 138)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYSHSVKGRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-162 (SEQ ID N°: 139)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKY SMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYSHSVKGRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGTLTVSS

>DOM1h-574-163 (SEQ ID N°: 140)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYTHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-164 (SEQ ID N°: 141)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYTHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-165 (SEQ ID N°: 142)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-166 (SEQ ID N°: 143)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-167 (SEQ ID N°: 144)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFLKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYDHSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-169 (SEQ ID N°: 145)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QIADTADRTYYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-170 (SEQ ID N°: 146)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-171 (SEQ ID Nº: 147)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QIADTADR TYYDHSV KGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGGLTVTVSS

>DOM1h-574-172 (SEQ ID Nº: 148)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QIADTADR TYYDHAV KGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGGLTVTVSS

>DOM1h-574-173 (SEQ ID Nº: 149)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QIADTADR RYYAHSV KGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGGLTVTVSS

>DOM1h-574-174 (SEQ ID Nº: 150)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADR RYYAHAV KGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGGLTVTVSS

>DOM1h-574-175 (SEQ ID Nº: 151)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QIADTADR RYYAHAV KGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGGLTVTVSS

>DOM1h-574-176 (SEQ ID Nº: 152)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADR RYYDHAV KGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGGLTVTVSS

>DOM1h-574-177 (SEQ ID Nº: 153)

EVQLLES GGGLVQP GGSRLRLSCAASGFTFVKYS MGWVRQAPGKGLEWVS
QIADTADR RYYDHAV KGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP

FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-178 (SEQ ID N°: 154)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QIADTADRRYYDHSVKGFRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-179 (SEQ ID N°: 155)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRRYYDDAVKGRFTITRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEP
FVYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-180 (SEQ ID N°: 156)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTADRTYYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPF
EYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-4 (SEQ ID N°: 157)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISNTGGHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYTGRWEP
FEYWGQGTLVTVSS

>DOM1h-574-168 (SEQ ID N°: 158)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWVS
QISDTGDRRYDHSVKGFRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWAP
FEYWGQGTLVTVSS

Quadro 4: Sequências de nucleotídeo de dAbs anti-TNFR1

>DOM1h-509 (SEQ ID N°: 157)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGTCAGTATAGGAT
GCATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGAGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTG
ATACTAGGGGTTTCGTCTACATACTACGCAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCACC

ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGTGACGATGTTTTCTCCT
TTTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-510 (SEQ ID Nº: 158)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGCTGATTATGGGAT
GCGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTA
CGCGGACTGGTCGTGTTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATGGCGGAATCGGCATGGTGA
GTATCTTGCTGATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAG
C

>DOM1h-543 (SEQ ID Nº: 159)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTATGAGGTATAGGAT
GCATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTG
ATTCTAATGGTTCTAGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGATCGTACGGAGCGTTGCGCG
GTTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-549 (SEQ ID Nº: 160)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTGATTATGAGAT
GCATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTA
GTGAGAGTGGTACGACGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAACGTCGTTTTTCTGCTTCTACG

TTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574 (SEQ ID Nº: 161)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTCATTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-1 (SEQ ID Nº: 162)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-2 (SEQ ID Nº: 163)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-4 (SEQ ID Nº: 164)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG

GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-180 (SEQ ID Nº: 165)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACGCGGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-7 (SEQ ID Nº: 166)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-8 (SEQ ID Nº: 167)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC

ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACAGTCTCGAGC

>DOM1h-574-9 (SEQ ID Nº: 168)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATATCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATATGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-10 (SEQ ID Nº: 169)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGATCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-11 (SEQ ID Nº: 170)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCAGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGGTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACCACTGGGGTCAGGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-12 (SEQ ID Nº: 171)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-13 (SEQ ID Nº: 172)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-14 (SEQ ID Nº: 173)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-15 (SEQ ID Nº: 174)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT

GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-16 (SEQ ID Nº: 175)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACAGTCTCGAGC

>DOM1h-574-17 (SEQ ID Nº: 176)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACAGTCTCGAGC

>DOM1h-574-18 (SEQ ID Nº: 177)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGATCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT

GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-19 (SEQ ID Nº: 178)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGATCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
CGAATACGGGTGATCATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-25 (SEQ ID Nº: 179)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-26 (SEQ ID Nº: 180)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-27 (SEQ ID Nº: 181)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCGGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGAAGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-28 (SEQ ID Nº: 182)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-29 (SEQ ID Nº: 183)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGAGGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-30 (SEQ ID Nº: 184)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT

GCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGCATATTACTGTGCGATATATACGGGTCTGTTGGGAGC
CTTTTGACTIONTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-31 (SEQ ID N°: 185)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCTGTTGGGAGCCTT
TTAACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-32 (SEQ ID N°: 186)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCTGGTGGGCGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-33 (SEQ ID N°: 187)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACTCGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCTGTTGGGTGCC

TTTTGACAACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-35 (SEQ ID N°: 188)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTATTACGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTCACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-36 (SEQ ID N°: 189)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCGGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-37 (SEQ ID N°: 190)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTTAAGTATTCGATG
GGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTT
GAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAAGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTT
TTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-38 (SEQ ID N°: 191)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG

GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-39 (SEQ ID Nº: 192)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-40 (SEQ ID Nº: 193)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTAAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-53 (SEQ ID Nº: 194)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGAGCGTAGATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGGCCGGTTCACC

ATCTCCCGCGACAATCCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGAGCC
TTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-54 (SEQ ID N°: 195)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAACTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTACATACTACGCGGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTATGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCACGAGC

>DOM1h-574-65 (SEQ ID N°: 196)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGATAATTCCAAGAACACACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGC
CTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-66 (SEQ ID N°: 197)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAAGC
CTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-67 (SEQ ID Nº: 198)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-68 (SEQ ID Nº: 199)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGTTGGAGGC
CTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-69 (SEQ ID Nº: 200)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGGTGGGCGC
CTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-70 (SEQ ID Nº: 201)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT

GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGGTATATACGGGTCGTTGGGAGCCT
TTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-71 (SEQ ID Nº: 202)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAAGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-72 (SEQ ID Nº: 203)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-73 (SEQ ID Nº: 204)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG

CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAGGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-74 (SEQ ID Nº: 205)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-75 (SEQ ID Nº: 206)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-76 (SEQ ID Nº: 207)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
TCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAAGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-77 (SEQ ID Nº: 208)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-78 (SEQ ID Nº: 209)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAGGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-79 (SEQ ID Nº: 210)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-84 (SEQ ID Nº: 211)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT

CGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-85 (SEQ ID Nº: 212)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAAGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-86 (SEQ ID Nº: 213)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
TCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAAGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-87 (SEQ ID Nº: 214)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAGGCC

TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-88 (SEQ ID N°: 215)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGGTGGGCGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-90 (SEQ ID N°: 216)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTTTTTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGGTGGGCGC
CTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-91 (SEQ ID N°: 217)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGGTGGGCGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-92 (SEQ ID N°: 218)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG

GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
CGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-93 (SEQ ID Nº: 219)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
CGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-94 (SEQ ID Nº: 220)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGCATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGCCCG
ACTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-95 (SEQ ID Nº: 221)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCAC

CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGCATATTACTGTGCGATATATACGGGTGGGTGGCCCG
ACTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-96 (SEQ ID Nº: 222)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGGGTGGCCCGAC
TTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-97 (SEQ ID Nº: 223)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGGGTGGCCCGAC
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-98 (SEQ ID Nº: 224)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGGGTGGCCCGA
CTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-99 (SEQ ID Nº: 225)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGCCCGA
CTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-100 (SEQ ID Nº: 226)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGCCTGGGGTGACAGGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-101 (SEQ ID Nº: 227)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGACGGCGGTGAGAGGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGC
CTTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-102 (SEQ ID Nº: 228)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT

GGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATT
CGGACTCCGGTTACCGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-103 (SEQ ID Nº: 229)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATT
TCGGACGGGGGTACGCGGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC
CCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGC
GTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAG
CCTTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-104 (SEQ ID Nº: 230)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATT
CGGACAAGGGTACGCGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-105 (SEQ ID Nº: 231)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATT
CGGAGACCGGTCGCAGGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT

GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-106 (SEQ ID Nº: 232)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
ACAATACGGGTTCGACCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGC
CTTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-107 (SEQ ID Nº: 233)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATT
TCGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-108 (SEQ ID Nº: 234)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCCAGAGTGGGTCTCACAGATT
TCGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-109 (SEQ ID Nº: 235)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-110 (SEQ ID Nº: 236)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCT
TTTGTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-111 (SEQ ID Nº: 237)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAGGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-112 (SEQ ID Nº: 238)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT

CGGATACTGCTGATCGTACATACTACACACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-113 (SEQ ID Nº: 239)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGCAGATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-114 (SEQ ID Nº: 240)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
TGAATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-115 (SEQ ID Nº: 241)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCT

TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-116 (SEQ ID Nº: 242)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCCGTGGGCGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-117 (SEQ ID Nº: 243)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCCGTGGGCGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-118 (SEQ ID Nº: 244)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGGTATATACTGGGCGTTGGGTGTCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-119 (SEQ ID Nº: 245)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG

GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGCTATATACTGGGCGTTGGGTGTCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-120 (SEQ ID Nº: 246)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGGTATATACTGGGCGTTGGGTGCCT
TTTGTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-121 (SEQ ID Nº: 247)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGCTATATACTGGGCGTTGGGTGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-122 (SEQ ID Nº: 248)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGAATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC

CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGGTGGGCGC
CTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-123 (SEQ ID Nº: 249)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGTTGGGAGCC
TTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-124 (SEQ ID Nº: 250)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCGGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACGGGCGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGGCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGTTGGGAGCC
TTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-125 (SEQ ID Nº: 251)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGAATACTGCTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGTTGGGAGC
CTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-126 (SEQ ID Nº: 252)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGGCGGTTACAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGC
CTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-127 (SEQ ID Nº: 253)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGAATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGGCGGTTACAC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-128 (SEQ ID Nº: 254)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGAATACGGCTGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGGCGGTTACAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGC
CTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-129 (SEQ ID Nº: 255)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT

GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GTGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTACAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGTTGGGAGC
CTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-130 (SEQ ID Nº: 256)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGAATACGGGTGATCGTAGATACTACGCAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTACAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGTTGGGAGC
CTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-131 (SEQ ID Nº: 257)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGGTGGGCGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-132 (SEQ ID Nº: 258)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG

CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAGGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-133 (SEQ ID Nº: 259)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTT
TTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-134 (SEQ ID Nº: 260)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACTCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-135 (SEQ ID Nº: 261)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-137 (SEQ ID Nº: 262)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACACAGACGCGGTGAAGGGGCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-138 (SEQ ID Nº: 263)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-139 (SEQ ID Nº: 264)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-140 (SEQ ID Nº: 265)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT

GCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGC
CTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-141 (SEQ ID Nº: 266)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCCTT
TTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-142 (SEQ ID Nº: 267)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAACC
TTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-143 (SEQ ID Nº: 268)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACGCGGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCTTGGGAGCC

TTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-144 (SEQ ID Nº: 269)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCC
TTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-145 (SEQ ID Nº: 270)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTCAC
TATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGC
CTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-146 (SEQ ID Nº: 271)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGGATACGGGTGATCGTAGATACTACGATGACGCGGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGC
CTTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-147 (SEQ ID Nº: 272)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG

GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGGGCCT
TTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-148 (SEQ ID N°: 273)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGTGCCTT
TTGCCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-149 (SEQ ID N°: 274)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGGACCTT
TTCAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-150 (SEQ ID N°: 275)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA

TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTT
TTCAGTACTGGGGTCAGGGAACCTCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-151 (SEQ ID Nº: 276)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGCGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-152 (SEQ ID Nº: 277)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGCGCCT
TTTCAGTACTGGGGTCAGGGAACCTCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-153 (SEQ ID Nº: 278)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGTGCCTT
TTCAGTACTGGGGTCAGGGCACCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-154 (SEQ ID Nº: 279)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACCGGTGATCGTAGATACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACTA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTGCGTGGGCGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-155 (SEQ ID Nº: 280)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-156 (SEQ ID Nº: 281)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-157 (SEQ ID Nº: 282)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGAT

GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAGGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-158 (SEQ ID Nº: 283)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGAGGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-159 (SEQ ID Nº: 284)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTT
TTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-160 (SEQ ID Nº: 285)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTTGAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG

CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGAGCCTT
TTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-161 (SEQ ID Nº: 286)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTTGAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACTCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-162 (SEQ ID Nº: 287)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACTCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-163 (SEQ ID Nº: 288)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-164 (SEQ ID Nº: 289)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACACACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTT
TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-165 (SEQ ID Nº: 290)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGCGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-166 (SEQ ID Nº: 291)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGTTGGGCGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-167 (SEQ ID Nº: 292)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTGAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT

CGGATACCGGTGATCGTAGATACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACTA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-168 (SEQ ID Nº: 293)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACCGGTGATCGTAGATACTACGATCACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACTA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCGGTGGGCGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-169 (SEQ ID Nº: 294)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGCGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGC
CTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-170 (SEQ ID Nº: 295)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTTAAGTATTCGATG
GGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTT
GGATACTGCTGATCGTACATACTACGCACACGCGGTGAAGGGCCGGTTCACCA
TCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTG
CTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCTT

TTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-171 (SEQ ID Nº: 296)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCCT
TTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-172 (SEQ ID Nº: 297)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGGATACTGCTGATCGTACATACTACGATCACGCGGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCTGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACTGGGCGTTGGGTGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-173 (SEQ ID Nº: 298)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTAAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTCCGTGGGCGC
CTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-174 (SEQ ID Nº: 299)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG

GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
CGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGGTGGGCGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-175 (SEQ ID Nº: 300)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGCACACGCGGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGGTGGGCGC
CTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-176 (SEQ ID Nº: 301)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
CGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATCACGCGGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGGTGGGCGCC
TTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-177 (SEQ ID Nº: 302)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATCACGCGGTGAAGGGCCGGTTCAC

CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGGTGGGCGC
CTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-178 (SEQ ID N°: 303)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGTTAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATT
GCGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATCACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC
CATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG
TGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGGTGGGCGC
CTTTTGAGTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574-179 (SEQ ID N°: 304)

GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTTCAAGTATTCGAT
GGGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTT
CGGATACTGCTGATCGTAGATACTACGATGACGCGGTGAAGGGCCGGTTCACC
ATCACCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGATATATACGGGTTCGTTGGGAGCC
TTTTGTCTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

Quadro 5: Fusões de dAb anti-soro albumina (DOM7h)

(utilizado em estudos com rato):

Fusão de DOM7h-14/Exendina-4 número DMS 7138

Sequência de aminoácido(SEQ ID N°: 305)

HGEFTFTSDLKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGGSGGGG
SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIM
WRSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGAALPRTFGQGKVE
IKR

Sequência de nucleotídeo (SEQ ID N°: 306)

CATGGTGAAGGAACATTTACCAAGTGAAGTGTCAAAACAGATGGAAGAGG
AGGCAGTGCGGTTATTTATTGAGTGGCTTAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGG
GCACCTCCGCCATCGGGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGC
GGTGGCGGGTTCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC
TGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTC
AGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGT
GGCGTTCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACG
TACTACTGTGCTCAGGGTGCGGCGTTGCCTAGGACGTTCCGCCAAGGGACCAA
GGTGGAATCAAACGG

Fusão de DOM7h-14-10/Exendina-4 número DMS 7139

Sequência de aminoácido (SEQ ID N°: 307)

HGEFTFTSDLKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGSGGGG
SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIM
WRSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQGLRHPKTFGQGTKV
EIKR

Sequência de nucleotídeo (SEQ ID N°: 308)

CATGGTGAAGGAACATTTACCAAGTGAAGTGTCAAAACAGATGGAAGAGG
AGGCAGTGCGGTTATTTATTGAGTGGCTTAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGG
GCACCTCCGCCATCGGGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGC
GGTGGCGGGTTCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC
TGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTC
AGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGT
GGCGTTCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACG
TACTACTGTGCTCAGGGTTTGAGGCATCCTAAGACGTTCCGCCAAGGGACCAA

GGTGGAATCAAACGG

Fusão de DOM7h-14-18/Exendina-4 número DMS 7140

Sequência de aminoácido(SEQ ID N°: 309)

HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGGSGGGG
SGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRVITICRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIM
WRSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGLMKPMTFGQGTKV
EIKR

Sequência de nucleotídeo (SEQ ID N°: 310)

CATGGTGAAGGAACATTTACCACTGACTTGTCAAACAGATGGAAGAGG
AGGCAGTGCGGTTATTTATTGAGTGGCTTAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGG
GCACCTCCGCCATCGGGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGC
GGTGGCGGGTTCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC
TGTAGGAGACCGTGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTC
AGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGT
GGCGTTCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACG
TACTACTGTGCTCAGGGTCTTATGAAGCCTATGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAG
GTGGAATCAAACGG

Fusão de DOM7h-14-19/Exendina-4 número DMS 7141

Sequência de aminoácido(SEQ ID N°: 311)

HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGGSGGGG
SGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRVITICRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIM
WRSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGAALPRTFGQGKVE
IKR

Sequência de nucleotídeo (SEQ ID N°: 312)

CATGGTGAAGGAACATTTACCACTGACTTGTCAAACAGATGGAAGAGG
AGGCAGTGCGGTTATTTATTGAGTGGCTTAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGG

GCACCTCCGCCATCGGGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGC
GGTGGCGGGTTCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC
TGTAGGAGACCGTGTCAACATCTCTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTC
AGTTATCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGT
GGCGTTCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACG
TACTACTGTGCTCAGGGTGCGGCGTTGCCTAGGACGTTCCGCCAAGGGACCAA
GGTGGAATCAAACGG

Fusão de DOM7h-11/Exendina-4 número DMS 7142

Sequência de aminoácido(SEQ ID N°: 313)

HGEFTFTSDLKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGSGGGG
SGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRVITCRASRPIGTTLWYQQKPGKAPKLLIWF
GSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEI
KR

Sequência de nucleotídeo (SEQ ID N°: 314)

CATGGTGAAGGAACATTTACCACTGACTTGTCAAACAGATGGAAGAGG
AGGCAGTGCGGTTATTTATTGAGTGGCTTAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGG
GCACCTCCGCCATCGGGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGC
GGTGGCGGGTTCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC
TGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGA
CGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTGGT
TTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTA
CTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGG
TGGAATCAAACGG

Fusão de DOM7h-11-12/Exendina-4 número DMS 7147

Sequência de aminoácido(SEQ ID N°: 315)

HGEFTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGGSGGGG
 SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASRPIGTMLSWYQQKPGKAPKLLILF
 GSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEI
 KR

Sequência de nucleotídeo (SEQ ID N°: 316)

CATGGTGAAGGAACATTTACCACTGACTTGTCAAAACAGATGGAAGAGG
 AGGCAGTGCGGTTATTTATTGAGTGGCTTAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGG
 GCACCTCCGCCATCGGGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGC
 GGTGGCGGGTCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC
 TGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGA
 TGTAAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTGT
 TTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
 GGACAGATTTCACTCTCAACATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTA
 CTAAGTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGG
 TGGAATCAAACGG

Fusão de DOM7h-11-15/Exendina-4 número DMS 7143

Sequência de aminoácido (SEQ ID N°: 317)

HGEFTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGGSGGGG
 SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASRPIGTMLSWYQQKPGKAPKLLILAF
 SRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIK
 R

Sequência de nucleotídeo (SEQ ID N°: 318)

CATGGTGAAGGAACATTTACCACTGACTTGTCAAAACAGATGGAAGAGG
 AGGCAGTGCGGTTATTTATTGAGTGGCTTAAGAACGGAGGACCAAGTAGCGGG
 GCACCTCCGCCATCGGGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGC
 GGTGGCGGGTCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC
 TGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGA

TGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCTTG
 CTTTTTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
 GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTA
 CTA CTGCGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAG
 GTGGAAATCAAACGG

Fusão de DOM7h14-10/ G4SC-NCE

Sequência de aminoácido (SEQ ID Nº: 319) encodificadora de DOM7h14-10/G4SC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMW
 RSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGLRHPKTFGQGTKVEI
 KRGGGGSC

A cisteína do terminal C pode ser ligada a uma nova entidade química (composto químico farmacêutico, NCE), por exemplo, utilizando ligação de maleimida.

Sequência de nucleotídeo (SEQ ID Nº: 320) que encodifica DOM7h14-10/G4SC

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG
 ACCGTGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTT
 GGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGTGGCGTTCC
 TCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGA
 TTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGT
 GCTCAGGGTTTGAGGCATCCTAAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAAT
 CAAACGGGGTGGCGGAGGGGGTTCCTGT

Fusão de DOM7h14-10/TVAAPSC

Sequência de aminoácido(SEQ ID Nº: 321)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMW
 RSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGLRHPKTFGQGTKVEI
 KRTVAAPSC

A cisteína do terminal C pode ser ligada a uma nova entidade química (composto químico farmacêutico, NCE), por exemplo, utilizando ligação de maleimida.

Sequência de nucleotídeo (SEQ ID N°: 322)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG
ACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTT
GGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGTGGCGTTCC
TCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGA
TTTCACTCTCAACATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGT
GCTCAGGGTTTGAGGCATCCTAAGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAAT
CAAACGGACCGTCGCTGCTCCATCTTGT

(utilizado em estudos com camundongo):-

Fusão de DOM7h-11/DOM1m-21-23 número DMS 5515

Sequência de aminoácido (SEQ ID N°: 323)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYSMGWLRQAPGKGLEWVS
RIDSYGRGTYIEDPVKGRFSISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSN
AFDYWGQGTQVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPIGTTLS
WYQQKPGKAPKLLIWFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQ
AGTHPTTFGQGTKVEIKR

Sequência de aminoácido mais nucleotídeo mais myc tag (SEQ ID N°: 324)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYSMGWLRQAPGKGLEWVS
RIDSYGRGTYIEDPVKGRFSISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSN
AFDYWGQGTQVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPIGTTLS
WYQQKPGKAPKLLIWFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQ
AGTHPTTFGQGTKVEIKRAAAEQKLIVIDE DLN

Sequência de nucleotídeo (SEQ ID N°: 325)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAATAGGTATAGTAT

GGGGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGGATT
GATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCAGC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTCTCAGTTTGGGTCAAAT
GCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCAC
CAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC
TGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGA
CGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTGGT
TTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTA
CTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGG
TGGAATCAAACGG

Sequência de nucleotídeo mais myc tag (SEQ ID Nº: 326)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAATAGGTATAGTAT
GGGGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGGATT
GATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCAGC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTCTCAGTTTGGGTCAAAT
GCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCAC
CAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC
TGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGA
CGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTGGT
TTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTA
CTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGG
TGGAATCAAACGGGCGGCCGCAGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTG

AATTAA

Fusão de DOM7h-11-12/DOM1m-21-23 número DMS 5516

Sequência de aminoácido(SEQ ID N°: 327)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYSMGWLRQAPGKGLEWVS
RIDSYGRGTYIEDPVKGRFSISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSN
AFDYWGQGTQVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIGTMLS
WYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQ
AGTHPTTFGQGTKVEIKR

Sequência de aminoácido mais nucleotídeo mais myc tag (SEQ ID N°: 328)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYSMGWLRQAPGKGLEWVS
RIDSYGRGTYIEDPVKGRFSISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSN
AFDYWGQGTQVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIGTMLS
WYQQKPGKAPKLLILFGSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQ
AGTHPTTFGQGTKVEIKRAAAEQKLIVIDE DLN

Sequência de nucleotídeo (SEQ ID N°: 329)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAATAGGTATAGTAT
GGGGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGGATT
GATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCAGC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTCTCAGTTTGGGTCAAAT
GCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCAC
CAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC
TGTAGGAGACCGTGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGA
TGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTGT
TTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTA

CTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGG
TGGAAATCAAACGG

Sequência de nucleotídeo mais myc tag (SEQ ID N°: 330)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAATAGGTATAGTAT
GGGGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGGATT
GATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCAGC
ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
GCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTCTCAGTTTGGGTCAAAT
GCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCAC
CAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC
TG TAGGAGACCGTGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGA
TGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTGT
TTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTA
CTACTGTGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGG
TGGAAATCAAACGGGCGGCCGCAGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTG
AATTAA

Fusão de DOM7h-11-15/DOM1m-21-23 número DMS 5517

Sequência de aminoácido(SEQ ID N°: 331)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYSMGWLRQAPGKGLEWVS
RIDSYGRGTYIEDPVKGRFSISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSN
AFDYWGQGTQVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPIGTMLS
WYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQA
GTHPTTFGQGKVEIKR

Sequência de aminoácido mais nucleotídeo mais myc tag (SEQ ID N°: 332)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYSMGWLRQAPGKGLEWVS

RIDSYGRGTYIEDPVKGRFSISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSN
 AFDYWGGGTQVTVSSASTSGPSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASRPIGTMLS
 WYQQKPGKAPKLLILAFSRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQA
 GTHPTTFGQGTKVEIKRAAAEQKLIVIDE DLN

Sequência de nucleotídeo (SEQ ID N°: 333)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
 GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAATAGGTATAGTAT
 GGGGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGGATT
 GATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCAGC
 ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
 GCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTCTCAGTTTGGGTCAAAT
 GCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCAC
 CAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC
 TGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGA
 TGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCTTG
 CTTTTTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
 GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTA
 CTA CTGCGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAG
 GTGGAAATCAAACGG

Nucleotídeo mais myc tag sequência (SEQ ID N°: 334)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
 GTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAATAGGTATAGTAT
 GGGGTGGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGGATT
 GATTCTTATGGTCGTGGTACATACTACGAAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCAGC
 ATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT
 GCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAAATTTCTCAGTTTGGGTCAAAT
 GCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCAC

CAGTGGTCCATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC
 TGTAGGAGACCGTGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGA
 TGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCTTG
 CTTTTTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
 GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTA
 CTA CTGCGCGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTCTGGCCAAGGGACCAAG
 GTGGAAATCAAACGGGCGGCCGCAGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCT
 GAATTAA

[069]Onde uma molécula contendo myc-tag é indicada neste quadro, esta foi a versão utilizada nos estudos farmacocinéticos nos exemplos. Quando não são fornecidas sequências com myc-tag, os estudos farmacocinéticos nos exemplos não foram realizados com material contendo myc-tag, isto é, os estudos foram realizados com os construtos sem apresentação de *tag*.

EXEMPLIFICAÇÃO

[070]Toda a numeração na seção experimental está baseada em Kabat (Kabat, E.A. National Institutes of Health (EUA) & Columbia University. Sequências de proteínas de interesse imunológico, edn 5 (US Dept. Of Health and Human Services Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991)).

[071]É descrita a derivação das variantes de DOM7h-11 e DOM7h-14. As variantes de DOM7h-11 não estão em conformidade com a invenção.

EXEMPLO 1: Maturação de Afinidade Vk

Seleções:

[072]Os antígenos de HSA (Soro albumina humana) e RSA (Soro albumina de rato) foram obtidos de Sigma (essencialmente livre de ácidos graxos, ~99% (eletroforese em gel de agarose), pó liofilizado Cat. Nº A3782 e A6414, respectivamente)

[073]Produtos biotinilados dos dois antígenos acima foram produzidos usando EZ Link Sulfo-NHS-SS-Biotin (Pierce, Cat. Nº 21331). O reagente livre de biotina foi

removido passando as amostras duas vezes através de coluna de dessalinização PD10 seguido por diálise de um dia para o outro para volume excedente a 1000x de PBS a 4°C. O produto resultante foi testado por espectrometria de massa, tendo sido observadas 1-2 biotinas por molécula.

Bibliotecas de maturação de afinidade:

[074] Tanto bibliotecas CDR quanto suscetíveis de erro foram utilizadas criando os dAbs parental de DOM7h-11 e DOM7h-14 (vide o documento WO2008/096158 para as sequências de DOM7h-11 e DOM7h-14). As bibliotecas de CDR foram geradas no vetor pDOM4 e as bibliotecas suscetíveis a erro foram geradas no vetor pDOM33 (para permitir a seleção com ou sem tratamento de protease). O vetor pDOM4, é um derivado do vetor do fago Fd no qual a sequência do peptídeo do sinal do *gene III* é substituída pelo peptídeo do sinal da proteína de superfície ancorada (GAS) de glicolipídio de levedura. Contém ainda uma *c-myc* tag entre a sequência líder e *gene III*, que recoloca o *gene III* na estrutura. Esta sequência líder funciona satisfatoriamente tanto nos vetores de exibição ao fago, mas também em outros vetores de expressão procarióticos e pode ser utilizada universalmente. O pDOM33 é uma versão modificada do vetor de pDOM4 em que a *c-myc* tag foi removida, o que torna a fusão do fago de dAb resistente à tripsina da protease. Isso possibilita o uso da tripsina na seleção do fago para selecionar dAbs que sejam mais estáveis à protease (vide o documento WO2008149143).

[075] Para bibliotecas de maturação suscetíveis a erro, O DNA do plasmídeo que codifica o dAb a ser maturado foi amplificado por PCR, usando o KIT GENEMORPH® II RANDOM MUTAGENESIS (kit de mutagênese exclusivo, aleatório, Stratagene). O produto foi digerido com *Sal* I e *Not* I e utilizado em uma reação de ligação com o vetor de fago de corte pDOM33.

[076] Para as bibliotecas de CDR, as reações PCR foram realizadas usando oligonucleotídeos degenerados contendo códons NNK ou NNS para diversificar as

posições requeridas no dAb para que sejam maturadas por afinidade. Montagem de PCR foi então utilizada para gerar um inserto diversificado de comprimento completo. O inserto foi digerido com *Sal* I e *Not* I e utilizado em uma reação de ligação com pDOM4 para a mutagênese de múltiplos resíduos e pDOM5 para a mutagênese de resíduos únicos. O vetor pDOM5 é um vetor de expressão baseado em pUC119 onde a expressão da proteína é conduzida pelo promotor LacZ. Uma sequência líder GAS1 (vide o documento WO 2005/093074) garante a secreção de dAbs solúveis e isolados no periplasma e cultura sobrenadante de *E. coli*. dAbs são *Sall*/*NotI* clonados neste vetor, que acrescentam uma myc tag no terminal C de dAb. Este protocolo utilizando *Sall* e *Not* I resulta na inclusão de uma sequência de aminoácido St no terminal N.

[077]A ligação produzida por qualquer dos métodos foi então utilizada para transformar a cepa TB1 de *E. coli* por eletroporação e as células transformadas foram plaqueadas em Agar 2xTY contendo 15 µg/ml de tetraciclina, gerando tamanho de biblioteca equivalente a $>5 \times 10^7$ clones.

[078]As bibliotecas suscetíveis a erro tinham o seguinte tamanho e taxa de mutação média: DOM7h-11 (2,5 mutações por dAb), tamanho: $6,1 \times 10^8$, DOM7h-14 (2,9 mutações por dAb), tamanho: $5,4 \times 10^8$.

[079]Cada biblioteca de PCR tinha diversidade de 4 aminoácidos. As duas bibliotecas foram geradas para cada uma das CDRs 1 e 3, e uma biblioteca para CDR2. As posições diversificadas em cada biblioteca são as seguintes (aminoácidos baseados na sequência DPK9 do placebo da VK):

Tamanho da biblioteca

DOM7h-11 DOM7h-14

1 – Q27, S28, S30, S31 (CDR1) $8,8 \times 10^7$ $5,8 \times 10^7$

2 – S30, S31, Y32, N34 (CDR1) $4,6 \times 10^8$ $4,2 \times 10^8$

3 – Y49, A50, A51, S53 (CDR2) $3,9 \times 10^8$ $2,4 \times 10^8$

4 – Q89, S91, Y92, S93 (CDR3) $1,8 \times 10^8$ $2,5 \times 10^8$

5 – Y92, Y93, T94, N96 (CDR3) $4,0 \times 10^3, 3 \times 10^8$

Exemplo 2: Estratégias de seleção:

[080]Três estratégias de seleção de fago foram adotadas para a maturação de afinidade de V κ AlbudAb™ (dAb anti-soro albumina):

1)Seleções exclusivamente para HSA:

[081]Três ciclos de seleção para HSA foram conduzidos. As bibliotecas suscetíveis a erro e cada biblioteca de PCR foram selecionadas como um grupo individual em todos os ciclos. O primeiro ciclo de seleção foi realizado para HSA passivamente revestido em um imunotubo a 1mg/ml. O ciclo 2 foi realizado para HSA a 100nM e o ciclo 3 para HSA 10nM (seleções CDR) ou 20 ou 100nM (seleções suscetíveis a erro), todas como seleções solúveis acompanhadas por um quarto ciclo de seleção com as bibliotecas suscetíveis a erro para HSA a 1,5 nM como uma seleção solúvel. As bibliotecas suscetíveis a erro foram eluídas com glicina 0,1M pH 2,0 antes da neutralização com Tris 1M pH 8,0 e as bibliotecas de CDR foram eluídas com tripsina a 1mg/ml antes da infecção formando as células TG1 da fase log. O terceiro ciclo de cada seleção foi subclonado formando pDOM5 para triagem. As seleções solúveis usaram HSA biotinilado.

2)Seleções de tripsina para HSA:

[082]A fim de selecionar dAbs com aumento de resistência à protease em comparação ao clone parental e com propriedades biofísicas potencialmente aprimoradas, a tripsina foi utilizada em seleções de fago (vide o documento WO2008149143). Quatro ciclos de seleção foram executados pra HSA. O primeiro ciclo de seleção de bibliotecas suscetíveis a erro foi realizado para HSA passivamente revestido a 1mg/ml sem tripsina; o segundo ciclo para HSA passivamente revestido a 1mg/ml com tripsina a 20µg/ml por 1 hora a 37°C; o terceiro ciclo de seleção foi realizado pela seleção solúvel usando HSA biotinilado para HSA a 100 nM com 20 µg/ml ou tripsina a 100 µg/ml por 1 hora a 37°C. O ciclo de seleção final foi realizado pela seleção solúvel

usando HSA biotinilado para HSA a 100nM com tripsina a 100 µg/ml de um dia para o outro a 37°C.

3)Seleções cruzadas para HSA (ciclo 1) e RSA (ciclos 2-4):

[083]O primeiro ciclo de seleção foi conduzido para 1mg/ml HSA passivamente revestido ou HSA a 1 µM (seleção solúvel), seguida de três ciclos adicionais de seleções solúveis para RSA biotinilado nas concentrações de 1 µM para o ciclo 1, 100nm para o ciclo 2 e 20nM, 10nM ou 1nM para o ciclo 3.

[084]Estratégia de triagem e determinação de afinidade:

[085]Em cada caso, após a seleção, um grupo de DNA do fago a partir do ciclo de seleção apropriado é preparado usando um kit midiprep QIAfilter (Qiagen), o DNA é digerido usando as enzimas de restrição Sal1 e Not1 e os genes V enriquecidos são ligados nos sítios correspondentes no pDOM5, cujo vetor de expressão solúvel expressa o dAb com uma myc tag (vide o documento PCT/EP2008/067789). O DNA ligado é usado para eletro-transformar as células HB 2151 de *E. coli*, cujo crescimento é permitido de um dia para o outro em placas de agar contendo o antibiótico carbenicilina. As colônias resultantes são avaliadas individualmente para aglutinação ao antígeno. Em cada caso, pelo menos 96 clones foram testados para aglutinação à HSA, CSA (soro albumina do macaco *Cynomolgus*), MSA (soro albumina de camundongo) e RSA por BIAcore™ (ressonância de plasma de superfície). O antígeno de MSA foi obtido de Sigma (essencialmente livre de ácido graxo, ~99% (eletroforese em gel de agarose), pó liofilizado Cat. Nº A3559) e CSA foi purificado a partir de soro albumina de *Cynomolgus* usando a resina azul prometic (Amersham). Fragmentos dAb solúveis foram produzidos em cultura bacteriana em meio de cultura ONEX (Novagen) de um dia para o outro a 37°C em placas de 96 poços. O sobrenadante da cultura contendo dAb solúvel foi centrifugado e analisado por BIAcore para aglutinação a chips CM5 de HSA, CSA, MSA e RSA de alta densidade. Foram encontrados clones para aglutinação a todas essas espécies de soro albumina por triagem de dissociação. Os clones

foram seqüenciados revelando sequências dAb únicas.

[086]A identidade mínima em relação à matriz (ao nível de aminoácido) dos clones selecionados equivaleu a 97,2% (DOM7h-11-3: 97,2%, DOM7h-11-12: 98,2%, DOM7h-11-15: 96,3%, DOM7h-11-18: 98,2%, DOM7h-11-19: 97,2%)

[087]A identidade mínima em relação à matriz (ao nível de aminoácido) dos clones selecionados equivaleu a 96,3% (DOM7h-14-10: 96,3%, DOM7h-14-18: 96,3%, DOM7h-14-19: 98,2%, DOM7h-14-28: 99,1%, DOM7h-14-36: 97,2%)

[088]dAbs únicos foram expressos como sobrenadantes bacterianos em frascos de agitação de 2,5 l em meio Onex a 30°C por 48 horas a 250rpm. dAbs foram purificados a partir do meio de cultura por absorção à proteína L agarose seguida de eluição com glicina 10 mM em pH 2,0. A aglutinação à HSA, CSA, MSA e RSA por BIAcore foi confirmada usando proteína em 3 concentrações: 1µM, 500nM e 50nM. Para determinar a afinidade de aglutinação (K_D) dos AlbudAbs a cada soro albumina; dAbs foram purificados analisados por BIAcore na faixa de concentração de albumina de 5000nM a 39nM (5000nM, 2500nM, 1250nM, 625nM, 312nM, 156nM, 78nM, 39nM).

Quadro 6

AlbudAb	Afinidade (K_D) a SA (nM)	Kd	Ka
	Rato		
DOM7h-14	60	2,095E-01	4,00E+06
DOM7h-14-10	4	9,640E-03	4,57E+06
DOM7h-14-18	410	2,275E-01	5,60E+05
DOM 7h-14-19	890	2,870E-01	3,20E+05
DOM 7h-14-28	45 (140)	7,0E-02 (1,141e-1)	2,10E+06 (8,3e5)
DOM 7h-14-36	30 (6120)	2,9E-02 (5,54e-2)	1,55E+06 (9e3)

DOM 7h-11	2100	1,00E-01	4,80E+04
DOM 7h-11-3	10000 (88000)	(7,18e-1)	(8,11e3)
DOM 7h-11-12	200	5,22E-01	2,76E+06
DOM 7h-11-15	20	2,10E-02	1,10E+06
DOM 7h-11-18	80 (29000)	6,0E-02 (3,7e-1)	1,64E+06 (1,3e4)
DOM 7h-11-19	28 (17000)	9,1e-02 (1,4e-1)	9,80E+05 (8,1e3)
	Cyno		
DOM 7h-14	66	9,65E-02	1,50E+06
DOM 7h-14-10	9	1,15E-02	1,60E+06
DOM 7h-14-18	180	1,05E-01	6,30E+5
DOM 7h-14-19	225	1,56E-01	7,00E+05
DOM 7h-14-28	66 (136)	1,3E-01 (1,34e-1)	2,50E+06 (9,8e5)
DOM 7h-14-36	35 (7830)	1,9E-02 (1,1e-1)	9,80E+06 (1,43e4)
DOM 7h-11	1000	6,82E-01	8,00E+05
DOM 7h-11-3	670 (200)	9,6E-02 (1,5e-1)	2,90E+05 (7,26e5)
DOM 7h-11-12	≥6000		
DOM 7h-11-15	3	5,57E-03	5,80E+06
DOM 7h-11-18	10000 (65000)	1,36 (4,8e-1)	2,25E+05 (7,3e3)
DOM 7h-11-19	≥10000 (375000)	(6,2e-1)	(1,7e3)
	Camundongo		
DOM 7h-14	12	4,82E-02	4,10E+06
DOM 7h-14-10	30	3,41E-02	1,29E+06
DOM 7h-14-18	65	9,24E-02	2,28E+06

DOM 7h-14-19	60	5,76E-02	1,16E+06
DOM 7h-14-28	26 (31)	3,4E-02 (7,15e-2)	1,60E+06 (2,28e6)
DOM 7h-14-36	35 (33)	2,3E-02 (7,06e-2)	8,70E+05 (2,11e6)
DOM 7h-11	5000	9,00E-01	
DOM 7h-11-3	≥10000 (36000)	(6,12e-1)	(1,67e4)
DOM 7h-11-12	130	1,89E-01	1,53E+06
DOM 7h-11-15	10	9,40E-03	1,10E+06
DOM 7h-11-18	150 (1600)	2,4E-02 (6,23e-2)	4,40E+05 (4e4)
DOM 7h-11-19	100 (18000)	3,7E-02 (8,8e-2)	1,40E+06 (4,9e3)
	Homem		
DOM 7h-14	33	4,17E-02	1,43E+06
DOM 7h-14-10	12	1,39E-02	1,50E+06
DOM 7h-14-18	280	3,39E-02	1,89E+05
DOM 7h-14-19	70	5,25E-02	8,26E+05
DOM 7h-14-28	30 (8260)	3,3E-02 (5,6e-2)	1,24E+06 (6,78e3)
DOM 7h-14-36	28 (1260)	2,4E-02 (6,7e-2)	1,23E+06 (5,4e4)
DOM 7h-11	2800	6,41E-01	7,00E+05
DOM 7h-11-3	32 (130)	1,6E-02 (2,35e-2)	6,50E+05 (1,86e5)
DOM 7h-11-12	350	4,13E-01	1,26E+06
DOM 7h-11-15	1	1,84E-03	2,00E+06
DOM 7h-11-18	36 (32000)	5,1E-02 (2,7e-1)	3,40E+06 (8,39e3)
DOM 7h-11-19	65 (38000)	1,1E-01 (2,09e-1)	1,80E+06 (5,4e3)

*: os valores em parênteses foram derivados de um segundo experimento SPR independente.

[089]Todas as variantes derivadas de DOM7h-14 possuem reação cruzada à soro albumina de camundongo, rato, homem e cyno. O DOM7h-14-10 tem afinidade aprimorada à soro albumina do rato, cyno e humana em comparação à matriz. DOM7h-14-28 tem afinidade aprimorada à RSA. DOM7h-14-36 tem afinidade aprimorada à RSA, CSA e MSA.

[090]DOM7h-11-3 tem afinidade aprimorada à CSA e HSA. DOM7h-11-12 tem afinidade aprimorada à R RSA, MSA e HSA. DOM7h-11-15 tem afinidade aprimorada à RSA, MSA, CSA e HSA. DOM7h-11-18 e DOM7h-11-19 têm afinidade aprimorada à RSA, MSA e HSA.

Exemplo 3: origens dos clones da linhagem do DOM7h-11 chave:

[091]DOM7h-11-3: A partir da maturação de afinidade executada para HSA usando a biblioteca CDR2 (Y49, A50, A51, S53), produção do ciclo 3 HSA 10nM

[092]DOM7h-11-12: A partir da maturação de afinidade executada para HSA usando a biblioteca suscetível ao erro, produções do ciclo 3 (100nM, HSA) com tripsina a 100ug/ml.

[093]DOM7h-11-15: A partir de seleções cruzadas executadas para HSA como ciclo 1 seguido de 3 ciclos adicionais de seleções para RSA usando a biblioteca CDR2 (Y49, A50, A51, S53) na seleção do ciclo 3 com 1nM de RSA.

[094]DOM7h-11-18 A partir de seleções cruzadas executadas para HSA como ciclo 1 seguido de 3 ciclos adicionais de seleções para RSA usando a biblioteca suscetível ao erro, produção do ciclo 3 a 20nM de RSA

[095]DOM7h-11-19 A partir de seleções cruzadas executadas para HSA como ciclo 1 seguido de 3 ciclos adicionais de seleções para RSA usando a biblioteca suscetível ao erro, produção do ciclo 3 a 5nM de RSA

Quadro 7: Sequências CDR (segundo Kabat; consultar acima)

AlbudAb	CDR		
	CDR1	CDR2	CDR3

Placebo de Vk de DPK9	SQSISSYLN (SEQ ID N°: 335)	YAASSLQS (SEQ ID N°: 336)	QQSYSTPNT (SEQ ID N°: 337)
DOM7h-11	SRPIGTTLS (SEQ ID N°: 338)	WFGSRLQS (SEQ ID N°: 339)	AQAGTHPTT (SEQ ID N°: 340)
DOM7h-11-12	SRPIGTMLS (SEQ ID N°: 341)	LFGSRLQS (SEQ ID N°: 342)	AQAGTHPTT (SEQ ID N°: 343)
DOM 7h-11-15	SRPIGTMLS (SEQ ID N°: 344)	LAFSRLQS (SEQ ID N°: 345)	AQAGTHPTT (SEQ ID N°: 346)
DOM 7h-11-18	SRPIGTMLS (SEQ ID N°: 347)	WFGSRLQS (SEQ ID N°: 348)	AQAGTHPTT (SEQ ID N°: 349)
DOM 7h-11-19	SRPIGTMLS (SEQ ID N°: 350)	LFGSRLQS (SEQ ID N°: 351)	AQTGTHPTT (SEQ ID N°: 352)
DOM 7h-11-3	SRPIGTTLS (SEQ ID N°: 353)	LWFSRLQS (SEQ ID N°: 354)	AQAGTHPTT (SEQ ID N°: 355)

Exemplo 4: origens dos clones de linhagem do DOM7h-14 chave:

[096]DOM7h-14-19: A partir da maturação de afinidade executada para HSA usando a biblioteca suscetível ao erro, produções do ciclo 3 (100nM, HSA) com 100ug/ml tripsina.

[097]DOM7h-14-10, DOM7h-14-18, DOM7h-14-28, DOM7h-14-36: A partir da maturação de afinidade executada para HSA usando a biblioteca CDR3 (Y92, Y93, T94, N96), produção do ciclo 3.

Quadro 8: Sequências CDR (segundo Kabat; consultar acima)

AlbudAb	CDR		
	CDR1	CDR2	CDR3
Placebo de Vk de DPK9	SQSISSYLN (SEQ ID N°: 335)	YAASSLQS (SEQ ID N°: 336)	QQSYSTPNT (SEQ ID N°: 337)
DOM 7h-14	SQWIGSQLS	MWRSSLQS	AQGAALPRT

	(SEQ ID N°: 356)	(SEQ ID N°: 357)	(SEQ ID N°: 358)
DOM 7h-14-10	SQWIGSQLS (SEQ ID N°: 359)	MWRSSLQS (SEQ ID N°: 360)	AQGLRHPKT (SEQ ID N°: 361)
DOM 7h-14-18	SQWIGSQLS (SEQ ID N°: 362)	MWRSSLQS (SEQ ID N°: 363)	AQGLMKPMT (SEQ ID N°: 364)
DOM 7h-14-19	SQWIGSQLS (SEQ ID N°: 365)	MWRSSLQS (SEQ ID N°: 366)	AQGAALPRT (SEQ ID N°: 367)
DOM 7h-14-28	SQWIGSQLS (SEQ ID N°: 368)	MWRSSLQS (SEQ ID N°: 369)	AQGAALPKT (SEQ ID N°: 370)
DOM 7h-14-36	SQWIGSQLS (SEQ ID N°: 371)	MWRSSLQS (SEQ ID N°: 372)	AQGFKKPRT (SEQ ID N°: 373)

Exemplo 5: Expressão e Caracterização Biofísica:

[098]O nível de expressão bacteriana de rotina em frascos de agitação de 2,5 l foi determinado em seguida à cultura em meio Onex a 30°C por 48 horas a 250 rpm. As características biofísicas foram determinadas por SEC MALLS e DSC.

[099]SEC MALLS (cromatografia de exclusão por tamanho com espalhamento de luz laser em múltiplos ângulos) é uma técnica não invasiva que visa caracterizar macromoléculas em solução. Resumidamente, proteínas (em concentração de 1mg/ml em tampão PBS de Dulbecco a 0,5 ml/min são separadas segundo suas propriedades hidrodinâmicas através de cromatografia de exclusão por tamanho (coluna: TSK3000 de TOSOH Biosciences; S200 de Pharmacia). Em seguida à separação, a tendência de a proteína espalhar a luz é medida com o uso de um detector de espalhamento de luz laser em múltiplos ângulos (MALLS). A intensidade da luz espalhada enquanto a proteína passa através do detector é medida em função do ângulo. Esta medida obtida em conjunto com a concentração de proteína determinada com o uso do detector de índice de refração (RI) permite o cálculo da massa molar usando equações apropriadas (parte integral do software de análise Astra v.5.3.4.12).

[100]DSC (Calorimetria Diferencial de Varredura): resumidamente, a proteína é aquecida a uma taxa constante de 180 °C/hora (a 1mg/ml em PBS) e mede-se uma alteração de calor detectável associada à desnaturação térmica. O valor médio de transição ($_{app}T_m$) é determinado, o qual é descrito com a temperatura em que 50% da proteína está em sua conformação nativa e os outros 50% são desnaturados. Aqui, a DSC determinou o valor médio de transição aparente ($_{app}T_m$) visto que a maior parte das proteínas analisadas não re-enovelam totalmente. Quanto maior T_m , mais estável a molécula. Curvas de desenovelamento foram analisadas por equações não-2-estados. O pacote de software utilizado foi Origin^R v7.0383.

Quadro 9

AlbudAb	Parâmetros biofísicos	
	SEC MALLS	DSC $T_m(^{\circ}C)$
DOM7h-14	M	60
DOM 7h-14-10	M	59
DOM 7h-14-18	M	58
DOM 7h-14-19	M	59
DOM 7h-14-28	M	58,3/60,2
DOM 7h-14-36	M	59,2
DOM 7h-11	M	66,9-72,2
DOM 7h-11-3	M (95%)*	66,6/70,5
DOM 7h-11-12	M (<2%D)	71,7
DOM 7h-11-15	M (<5%D)	58,5-60,5
DOM 7h-11-18	M (98%)	58,9/65,8
DOM 7h-11-19	M	71,8/76,6

* em outro ensaio, o monômero foi basicamente observado por SEC MALLS, muito embora inferior a 95%

[101]Observamos os níveis de expressão para todos os clones no Quadro 9 na faixa de 15 a 119mg/L em *E coli*.

[102]Para as variantes de DOM7h-14 e DOM7h-11, os parâmetros biofísicos favoráveis (monoméricos em solução como determinado por SEC MALLs e appTm >55°C como determinado pela DSC) e os níveis de expressão foram mantidos durante a maturação de afinidade. O estado monomérico é vantajoso, pois impede a dimerização e o risco de produtos que possam reticular alvos, tais como receptores da superfície celular.

Exemplo 6: Determinação da meia-vida do soro em rato, camundongo e macaco *Cynomolgus*

[103]DOM7h-14-10, DOM7h-14-18, DOM7h-14-19, DOM7h-11, DOM7h11-12 e DOM7h-11-15 de AlbuAbs foram clonados formando o vetor pDOM5. Para cada AlbuAbTM, quantidades de 20 a 50mg foram expressas em *E. coli* e purificadas a partir da cultura bacteriana sobrenadante usando resina de afinidade com a proteína L e eluídas com glicina 100mM em pH 2. As proteínas foram concentradas para valores superiores a 1mg/ml, o tampão trocado para PBS e a endotoxina depletada usando colunas de rotação Q (Vivascience). Para análise farmacocinética (PK) do rato, AlbuAbs foram dosados como injeções i.v únicas a 2,5mg/kg usando 3 ratos por composto. As amostras de soro foram obtidas às 0,16, 1, 4, 12, 24, 48, 72, 120, 168 horas. A análise dos níveis sorológicos foi realizada por ELISA anti-myc em consonância com o método descrito abaixo.

[104]Para PK de camundongo, DOM7h-11, DOM7h11-12 e DOM7h-11-15 foram dosados como injeções i.v. únicas a 2,5mg/kg por grupo de dose de 3 indivíduos e amostras de soro obtidas aos 10 minutos; 1h; 8h; 24h; 48h; 72h; 96h. A análise dos níveis sorológicos foi realizada por ELISA anti-myc em consonância com o método descrito abaixo.

[105]Para PK do macaco *Cynomolgus* DOM7h-14-10 e DOM7h-11-15 foram

dosados como injeções i.v. únicas a 2,5mg/kg em 3 fêmeas de macaco *Cynomolgus* por grupo de dose e amostras de soro obtidas às 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 144, 192, 288, 336, 504 horas. A análise dos níveis sorológicos foi realizada por ELISA anti-myc em consonância com o método descrito abaixo.

Método de ELISA anti-myc

[106]A concentração de AlbudAb no soro foi medida por ELISA anti-myc. Resumidamente, anticorpo policlonal anti-myc de cabra (1:500; Abcam, número de catálogo ab9132) foi revestido de um dia para o outro em placas Maxisorp de 96 poços Nunc e bloqueado com 5% BSA/PBS + 1% tween. Amostras de soro foram adicionadas em uma gama de diluições junto de um padrão em concentrações conhecidas. AlbudAb aglutinado marcado por myc-tag foi então detectado usando um anti-Vk policlonal de coelho (1:1000; reagente interno, as sangrias foram reunidas e a proteína A purificada antes do uso) seguido de um anticorpo HRP anti IgG de coelho (1:10,000; Sigma, número de catálogo A2074). As placas foram lavadas entre cada estágio do ensaio com 3 x PBS+Tween 20 0,1% seguido de 3 x PBS. TMB (SureBlue TMB 1-Component Microwell Peroxidase Substrate, KPL, número de catálogo 52-00-00) foi adicionado após à última lavagem e seu crescimento permitido. O crescimento foi interrompido com HCl 1M e o sinal foi então medido usando absorbância a 450nm.

[107]A partir dos dados brutos de ELISA, a concentração das amostras desconhecidas foi estabelecida por interpolação para a curva padrão considerando os fatores de diluição. O resultado da concentração medida de cada ponto no tempo foi determinado a partir de valores replicados lançados no pacote de análise WinNonLin (por exemplo, versão 5.1 (disponível através de Pharsight Corp., Mountain View, CA94040, EUA). Os dados foram ajustados usando um modelo não compartimental, onde os parâmetros PK foram estimados pelo software para fornecer meias-vidas terminais. Informações de dosagem e pontos no tempo foram selecionados para refletir a fase terminal de cada perfil PK.

Quadro 10: PK de AlbudAb™ único

Espécie	AlbudAb	Albumina K _D (nM)	Parâmetros PK			
			AUC h x µg/ml	CL ml/h/kg	t _{1/2} h	V _z ml/kg
Rato	DOM7h-14*	60				
	DOM7h-14-10	4	2134,6	1,2	42,1	71,2
	DOM7h-14-18	410	617,3	4,1	38,4	228,1
	DOM 7h-14-19	890	632,6	4,1	36,3	213,3
	DOM 7h-11	2100	320,1	7,8	23,3	263,9
	DOM 7h-11-12	200	398,7	6,4	35,5	321,2
	DOM 7h-11-15	20	843,4	3,0	30,3	130,7
camundongo	DOM 7h-11	5000	304,7	8,2	18,3	216,8
	DOM 7h-11-12	130	646,6	3,9	43,9	244,8
	DOM 7h-11-15	10	499,2	5,0	33,7	243,4
Cyno	DOM 7h-14*	66			217,5	
	DOM 7h-14-10	9	6174,6	0,4	200,8	117,8
	DOM 7h-11*	3300			135,1	
	DOM 7h-11-15	3	4195	0,6	198,1	170,3

* Dados históricos

[108] Os parâmetros farmacocinéticos derivados de estudos com rato,

camundongo e macaco *Cynomolgus* foram ajustados usando um modelo não compartimental. Chave: AUC: Área sob a curva a partir do tempo de dosagem extrapolado para o infinito; CL: liberação; t1/2: é o tempo durante o qual a concentração sanguínea é reduzida à metade; Vz: volume de distribuição com base na fase terminal.

[109]DOM7h-11 12 e DOM7h-11-15 têm melhores AUC e t1/2 em rato e camundongo em comparação à matriz. DOM7h-11-15 também tem melhores AUC e t1/2 em cyno em comparação à matriz. Esta melhoria em AUC/t1/2 está correlacionada à melhor KD *in vitro* para o soro albumina.

Exemplo 7: Fusões IFN de AlbudAb™

Clonagem e expressão

[110]Bem como AlbudAbs, os Albudabs Vk maturados por afinidade foram ligados ao Interferon alfa 2b (IFN α 2b) para determinar se um PK útil do AlbudAb foi preservado como uma proteína de fusão.

Sequência de aminoácido do interferon alfa 2b:

CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKA
ETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGVTTET
PLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE
(SEQ ID N°:374)

Sequência de nucleotídeo do interferon alfa 2b:

TGTGATCTGCCTCAAACCCACAGCCTGGGTAGCAGGAGGACCTTGATG
CTCCTGGCACAGATGAGGAGAATCTCTCTTTTCTCCTGCTTGAAGGACAGACAT
GACTTTGGATTTCCCCAGGAGGAGTTTGGCAACCAGTTCCAAAAGGCTGAAACC
ATCCCTGTCCTCCATGAGATGATCCAGCAGATCTTCAATCTCTTCAGCACAAAG
GACTCATCTGCTGCTTGGGATGAGACCCTCCTAGACAAATTCTACACTGAACTC
TACCAGCAGCTGAATGACCTGGAAGCCTGTGTGATACAGGGGGTGGGGGTGAC
AGAGACTCCCCTGATGAAGGAGGACTCCATTCTGGCTGTGAGGAAATACTTCCA
AAGAATCACTCTCTATCTGAAAGAGAAGAAATACAGCCCTTGTGCCTGGGAGGT

TGTCAGAGCAGAAATCATGAGATCTTTTTCTTTGTCAACAACTTGCAAGAAAGT
TTAAGAAGTAAGGAA (SEQ ID N°:375)

IFN α 2b foi ligado ao AlbudAb por meio de uma região de filamento ligante TVAAPS (vide o documento WO2007085814). Os construtos foram clonados por SOE-PCR (extensão de sobreposição única de acordo com o método de Horton *et al.* Gene, 77, p61 (1989)). A amplificação por PCR das sequências IFN e AlbudAb foram conduzidas em separado usando iniciadores com uma sobreposição de ~15 pares de base na região do filamento ligante TVAAPS. Os iniciadores usados foram os seguintes:

fragmento 5' de SOE GCCCGGATCCACCGGCTGTGATCTG (SEQ ID N°:376)
de IFN α 2b

fragmento 3' de SOE GGAGGATGGAGACTGGGTCATCTGGATGTC (SEQ ID
de IFN α 2b N°:377)

fragmento 5' de SOE GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC (SEQ ID
de Vk N°:378)

fragmento 3' de SOE GCGCAAGCTTTTATTAATTCAGATCCTCTTC
de Vk para introduzir TGAGATGAGTTTTTGTCTGCGGCCGCCCGT
uma myc tag TTGATTTCCACCTTGGTCCC (SEQ ID N°:379)

[111]Os fragmentos foram purificados separadamente e em seguida reunidos em uma reação de SOE (extensão de PCR de extensão de sobreposição única) usando apenas os iniciadores de flanqueamento.

fragmento 5' de SOE de GCCCGGATCCACCGGCTGTGATCTG (SEQ ID N°:380)
IFN α 2b

fragmento 3' de SOE de GCGCAAGCTTTTATTAATTCAGATCCTCTTC
Vk para introduzir uma TGAGATGAGTTTTTGTCTGCGGCCGCCCGT
myc tag TTGATTTCCACCTTGGTCCC (SEQ ID N°:381)

[112]O produto PCR reunido foi digerido usando as enzimas de restrição

BamHI e HindIII e o gene ligado nos sítios correspondentes em pDOM50, um vetor de expressão de mamífero é um derivado de pTT5 com uma sequência líder secretora de IgG de camundongo V-J2-C do N-terminal para facilitar a expressão no meio celular.

Sequência líder (aminoácido):

METDTLLLWVLLLWVPGSTG (SEQ ID N°: 382)

Sequência líder (nucleotídeo):

ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCC
GGATCCACCGGGC (SEQ ID N°: 383)

[113]O DNA do plasmídeo foi preparado usando megaprep QIAfilter (Qiagen). 1µg de DNA/ml foi transfectado com 293-Fectin em células HEK293E e crescido em meio isento de soro. A proteína foi expressa em cultura por 5 dias e purificada a partir da cultura sobrenadante usando resina de afinidade por proteína L e eluída com glicina 100mM em pH 2. As proteínas foram concentradas para valores superiores a 1mg/ml, o tampão foi trocado para PBS e a endotoxina depletada usando colunas de rotação Q (Vivascience).

Quadro 11: Sequências de AlbudAb do interferon alfa 2b com e sem myc-tag (como sequência de aminoácido e de nucleotídeo)

O Interferon alfa 2b é o N-terminal do AlbudAb nas seguintes fusões.

	aa + myc	nt + myc	aa sem <i>tag</i>	nt sem <i>tag</i>
DMS7321 (IFNα2b- DOM7h- 14)	CDLPQTHSLGS RRTLMLLAQMR RISLFCLKDRH DFGFPQEEFGN QFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTK DSSAAWDETLL	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTT GGGATCAAGAAGA ACATTGATGTTATT AGCACAAATGCGT AGAATTTCTTTGTT CTCTTGCTCTAAAG	CDLPQTHS LGSRTLML LLAQMRRI LFCLKDR HDFGFPQE EFGNQFQK AETIPVLHE	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTC TCTTGCTCTAAAGGA

LN* (SEQ ID N°:384)	DKFYTELYQQLN	GACCGTCACGACT	MIQQIFNLF	CCGTCACGACTTC
	DLEACVIQGVGV	TCGGATTCCCTCA	STKDSSAA	GGATTCCCTCAGG
	TETPLMKEDSIL	GGAAGAGTTTGGA	WDETLLDK	AAGAGTTTGGA
	AVRKYFQRITLY	AACCAATTCCAAA	FYTELYQQ	CCAATTCCAAAAG
	LKEKKYSPCAW	AAGCAGAACTAT	LNDLEACVI	CAGAACTATTCT
	EVVRAEIMRSFS	TCCTGTCTTGAC	QGVGVETET	GTCTTGACGAAA
	LSTNLQESLRSK	GAAATGATCCAGC	PLMKEDSIL	TGATCCAGCAAATA
	ETVAAPSDIQMT	AAATATTCAATTTG	AVRKYFQRI	TTCAATTTGTTTT
	QSPSSLSASVG	TTTTCTACAAAGG	TLYLKEKKY	TACAAAGGACTCAT
	DRVITICRASQ	ACTCATCAGCCGC	SPCAWEVW	CAGCCGCTTGGA
	WIGSQLSWYQQ	TTGGGATGAACT	RAEIMRSFS	TGAACTCTGTAG
	KPGKAPKLLIMW	CTGTAGATAAAT	LSTNLQESL	ATAAATTCTACACT
	RSSLQSGVPSR	TCTACACTGAACT	RSKETVAA	GAATATATCAACA
	FSGSGSGTDFTL	ATATCAACAACG	PSDIQMTQ	ACTGAACGATCTA
	TISSLQPEDFAT	AACGATCTAGAGG	SPSSLSAS	GAGGCTTGCGTTA
	YYCAQGAALPR	CTTGCGTTATTCA	VGDRVITIC	TTCAGGGTGTAGG
	TFGQGTKVEIKR	GGGTGTAGGAGTT	RASQWIGS	AGTTACTGAACTC
	AAAEQKLIVDED	ACTGAACTCCCC	QLSWYQQK	CCCTAATGAAAGA
		TAATGAAAGAAGA	PGKAPKLLI	AGATTCAATTCTAG
		TTCAATTCTAGCC	MWRSSLQS	CCGTTAGAAAATAC
		GTTAGAAAATACT	GVPSRFSG	TTTCAGCGTATCAC
		TTCAGCGTATCAC	SGSGTDFT	ATTGTATTTAAAG
		ATTGTATTTAAAG	LTISLQPE	AAAAGAAATACTCC
		GAAAAGAAATACT	DFATYYCA	CCATGTGCATGGG
		CCCCATGTGCATG	QGAALPRT	AGGTGGTTAGAGC
		GGAGGTGGTTAG	FGQGTKVEI	AGAAATTATGAGGT
		AGCAGAAATTATG	KR (SEQ ID	CCTTCTCTCTTCT

		AGGTCCTTCTCTC TTTCTACGAATTT GCAAGAATCTTTG AGATCTAAGGAAA CCGTCGCTGCTCC ATCTGACATCCAG ATGACCCAGTCTC CATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCAGTGGATT GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAA AGTGGGGTCCCAT CACGTTTCAGTGG CAGTGGATCTGG GACAGATTTCACT CTCACCATCAGCA GTCTGCAACCTGA AGATTTTGCTACG TACTACTGTGCTC AGGGTGCGGCGT	Nº:386)	ACGAATTTGCAAG AATCTTTGAGATCT AAGGAAACCGTCG CTGCTCCATCTGA CATCCAGATGACC CAGTCTCCATCCT CCCTGTCTGCATC TGTAGGAGACCGT GTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCA GTGGATTGGGTCT CAGTTATCTTGGTA CCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCAT GTGGCGTTCCTCG TTGCAAAGTGGGG TCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACC TGAAGATTTTGCTA CGTACTACTGTGC TCAGGGTGCGGCG TTGCCTAGGACGT TCGGCCAAGGGAC
--	--	--	---------	--

		TGCCTAGGACGTT CGGCCAAGGGAC CAAGGTGGAAATC AAACGGGCGGCC GCAGAACAAAAAC TCATCTCAGAAGA GGATCTGAATTAA (SEQ ID N°:385)		CAAGGTGGAAATC AAACGG (SEQ ID N°:387)
DMS732 (IFN α 2b- DOM7h- 14-10)	CDLPQTHSLGS RRTLMLLAQMR RISLFCLKDRH DFGFPQEEFGN QFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTK DSSAAWDETLL DKFYTELYQQLN DLEACVIQGVGV TETPLMKEDSIL AVRKYFQRITLY LKEKKYSPCAW EVVRAEIMRSFS LSTNLQESLSK ETVAAPSDIQMT QSPSSLSASVG DRVITICRASQ WIGSQLSWYQQ KPGKAPKLLIMW	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTT GGGATCAAGAAGA ACATTGATGTTATT AGCACAAATGCGT AGAATTTCTTTGTT CTCTTGTCTAAAG GACCGTCACGACT TCGGATTCCCTCA GGAAGAGTTTGGA AACCAATTCCAAA AAGCAGAACTAT TCCTGTCTTGAC GAAATGATCCAGC AAATATTCAATTTG TTTTCTACAAAGG ACTCATCAGCCGC TTGGGATGAACT CTGTTAGATAAAT	CDLPQTHS LGSRRITLM LLAQMRIS LFCLKDR HDFGFPQE EFGNQFQK AETIPVLHE MIQQIFNLF STKDSSAA WDETLLDK FYTELYQQ LNDLEACVI QGVGVETET PLMKEDSIL AVRKYFQRI TLYLKEKKY SPCAWEV RAEIMRSFS LSTNLQESL	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTC TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGA CCAATTCCAAAAAG CAGAACTATTCTCT GTCTTGACGAGAA TGATCCAGCAAATA TTCAATTTGTTTTT TACAAAGGACTCAT CAGCCGCTTGGA TGAACTCTGTAG ATAAATTCTACACT

LN* (SEQ ID N°:388)	RSSLQSGVPSR	TCTACACTGAACT	RSKETVAA	GAACTATATCAACA
	FSGSGSGTDFTL	ATATCAACAACG	PSDIQMTQ	ACTGAACGATCTA
	TISSLQPEDFAT	AACGATCTAGAGG	SPSSLSAS	GAGGCTTGCGTTA
	YYCAQGLRHPK	CTTGCGTTATTCA	VGDRVITIC	TTCAGGGTGTAGG
	TFGQGTKVEIKR	GGGTGTAGGAGTT	RASQWIGS	AGTTACTGAAACTC
	AAAEQKLIVDED	ACTGAAACTCCCC	QLSWYQQK	CCCTAATGAAAGA
		TAATGAAAGAAGA	PGKAPKLLI	AGATTCAATTCTAG
		TTCAATTCTAGCC	MWRSSLQS	CCGTTAGAAAATAC
		GTTAGAAAATACT	GVPSRFSG	TTTCAGCGTATCAC
		TTCAGCGTATCAC	SGSGTDFT	ATTGTATTTAAAGG
		ATTGTATTTAAAG	LTISLQPE	AAAAGAAATACTCC
		GAAAAGAAATACT	DFATYYCA	CCATGTGCATGGG
		CCCCATGTGCATG	QGLRHPKT	AGGTGGTTAGAGC
		GGAGGTGGTTAG	FGQGTKVEI	AGAAATTATGAGGT
		AGCAGAAATTATG	KR (SEQ ID N°:390)	CCTTCTCTCTTTCT
		AGGTCCTTCTCTC		ACGAATTTGCAAG
		TTTCTACGAATTT		AATCTTTGAGATCT
		GCAAGAATCTTTG		AAGGAAACCGTCG
		AGATCTAAGGAAA		CTGCTCCATCTGA
		CCGTCGCTGCTCC		CATCCAGATGACC
		ATCTGACATCCAG		CAGTCTCCATCCT
		ATGACCCAGTCTC		CCCTGTCTGCATC
		CATCCTCCCTGTC		TGTAGGAGACCGT
		TGCATCTGTAGGA		GTCACCATCACTT
		GACCGTGTACCA		GCCGGGCAAGTCA
		TCACTTGCCGGGC		GTGGATTGGGTCT
		AAGTCAGTGGATT		CAGTTATCTTGGTA

		GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAA AGTGGGGTCCCAT CACGTTTCAGTGG CAGTGGATCTGG GACAGATTTCACT CTCACCATCAGCA GTCTGCAACCTGA AGATTTTGCTACG TACTACTGTGCTC AGGGTTTGAGGCA TCCTAAGACGTTC GGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCA AACGGGCGGCCG CAGAACAAAACT CATCTCAGAAGAG GATCTGAATTAA (SEQ ID N°:389)		CCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCAT GTGGCGTTCCTCG TTGCAAAGTGGGG TCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACC TGAAGATTTTGCTA CGTACTACTGTGC TCAGGGTTTGAGG CATCCTAAGACGTT CGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCA AACGG (SEQ ID N°:391)
DMS7323 (IFN α 2b- DOM7h- 14-18)	CDLPQTHSLGS RRTLMLLAQMR RISLFCLKDRH DFGFPQEEFGN	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTT GGGATCAAGAAGA ACATTGATGTTATT	CDLPQTHS LGSRRITLM LLAQMRRIIS LFCLKDR	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA

QFQKAETIPVLH	AGCACAAATGCGT	HDFGFPQE	GCACAAATGCGTA
EMIQQIFNLFSTK	AGAATTTCTTTGTT	EFGNQFQK	GAATTTCTTTGTTC
DSSAAWDETL	CTCTTGTCTAAAG	AETIPVLHE	TCTTGTCTAAAGGA
DKFYTELYQQLN	GACCGTCACGACT	MIQQIFNLF	CCGTCACGACTTC
DLEACVIQGVGV	TCGGATTCCCTCA	STKDSSAA	GGATTCCCTCAGG
TETPLMKEDSIL	GGAAGAGTTTGGA	WDETL	AAGAGTTTGGA
AVRKYFQRITLY	AACCAATTCCAAA	FYTELYQQ	CCAATTCCAAAAG
LKEKKYSPCAW	AAGCAGAACTAT	LNDLEACVI	CAGAACTATTCT
EVVRAEIMRSFS	TCCTGTCTTGAC	QGVGV	GTCTTGACGAAA
LSTNLQESLRSK	GAAATGATCCAGC	PLMKEDSIL	TGATCCAGCAAATA
ETVAAPSDIQMT	AAATATTCAATTTG	AVRKYFQRI	TTCAATTTGTTTT
QSPSSLSASVG	TTTTCTACAAAGG	TLYLKEKKY	TACAAAGGACTCAT
DRVITICRASQ	ACTCATCAGCCGC	SPCAWEV	CAGCCGCTTGGA
WIGSQLSWYQQ	TTGGGATGAACT	RAEIMRSFS	TGAACTCTGTAG
KPGKAPKLLIMW	CTGTTAGATAAAT	LSTNLQESL	ATAAATTCTACACT
RSSLQSGVPSR	TCTACACTGAACT	RSKETVAA	GAAGCTATCAACA
FSGSGSGTDFTL	ATATCAACAAGT	PSDIQMTQ	ACTGAACGATCTA
TISSLQPEDFAT	AACGATCTAGAGG	SPSSLSAS	GAGGCTTGCGTTA
YYCAQGLMKPM	CTTGCGTTATTCA	VGDRVITIC	TTCAGGGTGTAGG
TFGQGTKVEIKR	GGGTGTAGGAGTT	RASQWIGS	AGTTACTGAACTC
AAAEQKLIVDED	ACTGAACTCCCC	QLSWYQQK	CCCTAATGAAAGA
LN* (SEQ ID	TAATGAAAGAAGA	PGKAPKLLI	AGATTCAATTCTAG
Nº:392)	TTCAATTCTAGCC	MWRSSLQS	CCGTTAGAAAATAC
	GTTAGAAAATACT	GVPSRFSG	TTTCAGCGTATCAC
	TTCAGCGTATCAC	SGSGTDFT	ATTGTATTTAAAGG
	ATTGTATTTAAAG	LTISLQPE	AAAAGAAATACTCC
	GAAAGAAATACT	DFATYYCA	CCATGTGCATGGG

		CCCCATGTGCATG GGAGGTGGTTAG AGCAGAAATTATG AGGTCCTTCTCTC TTTCTACGAATTT GCAAGAATCTTTG AGATCTAAGGAAA CCGTCGCTGCTCC ATCTGACATCCAG ATGACCCAGTCTC CATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCAGTGGATT GGGTCTCAGTTAT CTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCATGTGGCG TTCCTCGTTGCAA AGTGGGGTCCCAT CACGTTTCAGTGG CAGTGGATCTGG GACAGATTTCACT CTCACCATCAGCA GTCTGCAACCTGA	QGLMKPMT FGQGTKVEI KR (SEQ ID Nº:394)	AGGTGGTTAGAGC AGAAATTATGAGGT CCTTCTCTCTTTCT ACGAATTTGCAAG AATCTTTGAGATCT AAGGAAACCGTCG CTGCTCCATCTGA CATCCAGATGACC CAGTCTCCATCCT CCCTGTCTGCATC TGTAGGAGACCGT GTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCA GTGGATTGGGTCT CAGTTATCTTGGTA CCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCAT GTGGCGTTCCTCG TTGCAAAGTGGGG TCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACC TGAAGATTTTGCTA CGTACTACTGTGC
--	--	--	--	--

		AGATTTTGCTACG TACTACTGTGCTC AGGGTCTTATGAA GCCTATGACGTTC GGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCA AACGGGCGGCCG CAGAACAAAACT CATCTCAGAAGAG GATCTGAATTAA (SEQ ID N°:393)		TCAGGGTCTTATG AAGCCTATGACGT TCGGCCAAGGGAC CAAGGTGGAAATC AAACGG (SEQ ID N°:395)
DMS7324 (IFN α 2b- DOM7h- 14-19)	CDLPQTHSLGS RRTLMLLAQMR RISLFCLKDRH DFGFPQEEFGN QFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTK DSSAAWDETLL DKFYTELYQQLN DLEACVIQGVGV TETPLMKEDSIL AVRKYFQRITLY LKEKKYSPCAW EVVRAEIMRSFS LSTNLQESLRSK ETVAAPSDIQMT QSPSSLSASVG	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTT GGGATCAAGAAGA ACATTGATGTTATT AGCACAAATGCGT AGAATTTCTTTGTT CTCTTGTCTAAAG GACCGTCACGACT TCGGATTCCCTCA GGAAGAGTTTGGA AACCAATTCCAAA AAGCAGAACTAT TCCTGTCTTGACAC GAAATGATCCAGC AAATATTCAATTTG TTTTCTACAAAGG	CDLPQTHS LGSRRITLM LLAQMRRIIS LFCLKDR HDFGFPQE EFGNQFQK AETIPVLHE MIQQIFNLF STKDSSAA WDETLLDK FYTELYQQ LNDLEACVI QGVGVETET PLMKEDSIL AVRKYFQRI TLYLKEKKY	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTC TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGA CCAATTCCAAAAAG CAGAACTATTCTT GTCTTGACGAGAAA TGATCCAGCAAATA TTCAATTTGTTTTT TACAAAGGACTCAT

LN* (SEQ ID N°:396)	DRVTISCRASQ	ACTCATCAGCCGC	SPCAWEVW	CAGCCGCTTGGA
	WIGSQLSWYQQ	TTGGGATGAACT	RAEIMRSFS	TGAAACTCTGTTAG
	KPGEAPKLLIMW	CTGTAGATAAAT	LSTNLQESL	ATAAATTCTACACT
	RSSLQSGVPSR	TCTACACTGAACT	RSKETVAA	GAACTATATCAACA
	FSGSGSGTDFTL	ATATCAACAACCTG	PSDIQMTQ	ACTGAACGATCTA
	TISSLQPEDFAT	AACGATCTAGAGG	SPSSLSAS	GAGGCTTGCGTTA
	YYCAQGAALPR	CTTGCGTTATTCA	VGDRVITISC	TTCAGGGTGTAGG
	TFGQGTKVEIKR	GGGTGTAGGAGTT	RASQWIGS	AGTTACTGAAACTC
	AAAEQKLIVDED	ACTGAAACTCCCC	QLSWYQQK	CCCTAATGAAAGA
		TAATGAAAGAAGA	PGEAPKLLI	AGATTCAATTCTAG
		TTCAATTCTAGCC	MWRSSLQS	CCGTTAGAAAATAC
		GTTAGAAAATACT	GVPSRFSG	TTTCAGCGTATCAC
		TTCAGCGTATCAC	SGSGTDFT	ATTGTATTTAAAGG
		ATTGTATTTAAAG	LTISLQPE	AAAAGAAATACTCC
		GAAAAGAAATACT	DFATYYCA	CCATGTGCATGGG
		CCCCATGTGCATG	QGAALPRT	AGGTGGTTAGAGC
		GGAGGTGGTTAG	FGQGKVEI	AGAAATTATGAGGT
		AGCAGAAATTATG	KR (SEQ ID N°:398)	CCTTCTCTCTTTCT
		AGGTCCTTCTCTC		ACGAATTTGCAAG
		TTTCTACGAATTT		AATCTTTGAGATC-
				TAAGGAAACCG-
				TCGCTG-
				CTCCATCTGACA-
				TCCAGATGACCCA-
				G-
				TcTCCATCCTCCCT
				GTCTGCATCTGTA

		GCAAGAA- TCTTTGAGATC- TAAGGAAACCG- TCGCTG- CTCCATCTGACA- TCCAGATGAC- CCAG- TcTCCATCCTCCC TGTCTGCATCTGT AGGAGACCGTGT CACCATCTCTTGC CGGGCAAGTCAG TGGATTGGGTCTC AGTTATCTTGGTA CCAGCAGAAACCA GGGGAAGCCCCT AAGCTCCTGATCA TGTGGCGTTCCTC GTTGCAAAGTGGG GTCCCATCACGTT TCAGTGGCAGTG GATCTGGGACAGA TTTCACTCTCACC ATCAGCAGTCTGC AACCTGAAGATTT TGCTACGTACTAC TGTGCTCAGGGTG		GGAGACCGTGTCA CCATCTCTTGCCG GGCAAGTCAGTGG ATTGGGTCTCAGTT ATCTTGGTACCAG CAGAAACCAGGGG AAGCCCCTAAGCT CCTGATCATGTGG CGTTCCTCGTTGC AAAGTGGGGTCCC ATCACGTTTCAGTG GCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTC TCACCATCAGCAG TCTGCAACCTGAA GATTTTGCTACGTA CTACTGTGCTCAG GGTGCGGCGTTGC CTAGGACGTTCCG CCAAGGGACCAAG GTGGAAATCAAAC GG (SEQ ID N°:399)
--	--	--	--	---

		CGGCGTTGCCTA GGACGTTTCGGCC AAGGGACCAAGG TGGAATCAAACG GGCGGCCGCAGA ACAAAACTCATC TCAGAAGAGGATC TGAATTAA (SEQ ID Nº:397)		
DMS7325 (IFNα2b- DOM7h- 11)	CDLPQTHSLGS RRTLMLLAQMR RISLFCLKDRH DFGFPQEEFGN QFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTK DSSAAWDETLL DKFYTELYQQLN DLEACVIQGVGV TETPLMKEDSIL AVRKYFQRITLY LKEKKYSPCAW EVVRAEIMRSFS LSTNLQESLRSK ETVAAPSDIQMT QSPSSLSASVG DRVITICRASRPI GTTLSWYQQKP	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTT GGGATCAAGAAGA ACATTGATGTTATT AGCACAAATGCGT AGAATTTCTTTGTT CTCTTGTCTAAAG GACCGTCACGACT TCGGATTCCCTCA GGAAGAGTTTGGA AACCAATTCCAAA AAGCAGAACTAT TCCTGTCTTGAC GAAATGATCCAGC AAATATTCAATTTG TTTTCTACAAAGG ACTCATCAGCCGC TTGGGATGAACT	CDLPQTHS LGSRRITLM LLAQMRIS LFCLKDR HDFGFPQE EFGNQFQK AETIPVLHE MIQQIFNLF STKDSSAA WDETLLDK FYTELYQQ LNDLEACVI QGVGVETET PLMKEDSIL AVRKYFQRI TLYLKEKKY SPCAWEV RAEIMRSFS	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTC TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGA CCAATTCCAAAAAG CAGAACTATTCT GTCTTGACGAGAA TGATCCAGCAAATA TTCAATTTGTTTTT TACAAAGGACTCAT CAGCCGCTTGGA TGAACTCTGTTAG

LN* (SEQ ID N°:400)	GKAPKLLIWFGS	CTGTTAGATAAAT	LSTNLQESL	ATAAATTCTACACT
	RLQSGVPSRFS	TCTACACTGAACT	RSKETVAA	GAACTATATCAACA
	GSGSGTDFTLTI	ATATCAACAACCTG	PSDIQMTQ	ACTGAACGATCTA
	SSLQPEDFATYY	AACGATCTAGAGG	SPSSLSAS	GAGGCTTGCGTTA
	CAQAGTHPTTF	CTTGCGTTATTCA	VGDRVITITC	TTCAGGGTGTAGG
	GQGTKVEIKR	GGGTGTAGGAGTT	RASRPIGTT	AGTTACTGAAACTC
	AAAEQKLIVDED	ACTGAAACTCCCC	LSWYQQKP	CCCTAATGAAAGA
		TAATGAAAGAAGA	GKAPKLLIW	AGATTCAATTCTAG
		TTCAATTCTAGCC	FGSRLQSG	CCGTTAGAAAATAC
		GTTAGAAAATACT	VPSRFSGS	TTTCAGCGTATCAC
		TTCAGCGTATCAC	GSGTDFTL	ATTGTATTTAAAGG
		ATTGTATTTAAAG	TISSLQPED	AAAAGAAATACTCC
		GAAAAGAAATACT	FATYYCAQ	CCATGTGCATGGG
		CCCCATGTGCATG	AGTHPTTF	AGGTGGTTAGAGC
		GGAGGTGGTTAG	GQGTKVEI	AGAAATTATGAGGT
		AGCAGAAATTATG	KR (SEQ ID N°:402)	CCTTCTCTCTTTCT
		AGGTCCTTCTCTC		ACGAATTTGCAAG
		TTTCTACGAATTT		AATCTTTGAGATCT
		GCAAGAATCTTTG		AAGGAAACCGTCG
		AGATCTAAGGAAA		CTGCTCCATCTGA
		CCGTCGCTGCTCC		CATCCAGATGACC
		ATCTGACATCCAG		CAGTCTCCATCCT
		ATGACCCAGTCTC		CCCTGTCTGCATC
		CATCCTCCCTGTC		TGTAGGAGACCGT
		TGCATCTGTAGGA		GTCACCATCACTT
		GACCGTGTACCA		GCCGGGCAAGTCG
		TCACTTGCCGGGC		TCCGATTGGGACG

		AAGTCGTCCGATT GGGACGACGTTAA GTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCTGGTTTGG TTCCCGGTTGCAA AGTGGGGTCCCAT CACGTTTCAGTGG CAGTGGATCTGG GACAGATTTCACT CTCACCATCAGCA GTCTGCAACCTGA AGATTTTGCTACG TACTACTGTGCGC AGGCTGGGACGC ATCCTACGACGTT CGGCCAAGGGAC CAAGGTGGAAATC AAACGGGCGGCC GCAGAACAAAAAC TCATCTCAGAAGA GGATCTGAATTAA (SEQ ID N°:401)		ACGTTAAGTTGGTA CCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTG GTTTGGTTCCCGG TTGCAAAGTGGGG TCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACC TGAAGATTTTGCTA CGTACTACTGTGC GCAGGCTGGGAC GCATCCTACGACG TTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAAT CAAACGG (SEQ ID N°:403)
DMS7326 (IFN α 2b- DOM7h-	CDLPQTHSLGS RRTLMLLAQMR RISLFCLKDRH	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTT GGGATCAAGAAGA	CDLPQTHS LGSRRITLM LLAQMRRIS	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA

11-12)	DFGFPQEEFGN	ACATTGATGTTATT	LFSCCLKDR	CATTGATGTTATTA
	QFQKAETIPVLH	AGCACAAATGCGT	HDFGFPQE	GCACAAATGCGTA
	EMIQQIFNLFSTK	AGAATTTCTTTGTT	EFGNQFQK	GAATTTCTTTGTTC
	DSSAAWDETL	CTCTTGTCTAAAG	AETIPVLHE	TCTTGTCTAAAGGA
	DKFYTELYQQLN	GACCGTCACGACT	MIQQIFNLF	CCGTCACGACTTC
	DLEACVIQGVGV	TCGGATTCCCTCA	STKDSSAA	GGATTCCCTCAGG
	TETPLMKEDSIL	GGAAGAGTTTGGA	WDETL	AAGAGTTTGGA
	AVRKYFQRITLY	AACCAATTCCAAA	FYTELYQQ	CCAATTCCAAAAG
	LKEKKYSPCAW	AAGCAGAACTAT	LNDLEACVI	CAGAACTATTCT
	EVVRAEIMRSFS	TCCTGTCTTGAC	QGVGV	GTCTTGACGAAA
	LSTNLQESLRSK	GAAATGATCCAGC	PLMKEDSIL	TGATCCAGCAAATA
	ETVAAPSDIQMT	AAATATTCAATTG	AVRKYFQRI	TTCAATTTGTTTT
	QSPSSLSASVG	TTTTCTACAAAGG	TLYLKEKKY	TACAAAGGACTCAT
	DRVITICRASRPI	ACTCATCAGCCGC	SPCAWEV	CAGCCGCTTGGA
	GTMLSWYQQKP	TTGGGATGAACT	RAEIMRSFS	TGAACTCTGTAG
	GKAPKLLILFGS	CTGTTAGATAAAT	LSTNLQESL	ATAAATTCTACACT
	RLQSGVPSRFS	TCTACACTGAACT	RSKETVAA	GAACTATATCAACA
	GSGSGTDFTLTI	ATATCAACAACG	PSDIQMTQ	ACTGAACGATCTA
	SSLQPEDFATYY	AACGATCTAGAGG	SPSSLSAS	GAGGCTTGCGTTA
	CAQAGTHPTTF	CTTGCGTTATTCA	VGDRVITIC	TTCAGGGTGTAGG
	GQGTKVEIKR	GGGTGTAGGAGTT	RASRPIGT	AGTTACTGAACTC
	AAAEQKLIVDED	ACTGAACTCCCC	MLSWYQQ	CCCTAATGAAAGA
	LN* (SEQ ID	TAATGAAAGAAGA	KPGKAPKL	AGATTCAATTCTAG
	Nº:404)	TTCAATTCTAGCC	LILFGSRLQ	CCGTTAGAAAATAC
		GTTAGAAAATACT	SGVPSRFS	TTTCAGCGTATCAC
		TTCAGCGTATCAC	GSGSGTDF	ATTGTATTTAAAGG
		ATTGTATTTAAAG	TLTISSLQP	AAAAGAAATACTCC

		GAAAAGAAATACT CCCCATGTGCATG GGAGGTGGTTAG AGCAGAAATTATG AGGTCCTTCTCTC TTTCTACGAATTT GCAAGAATCTTTG AGATCTAAGGAAA CCGTCGCTGCTCC ATCTGACATCCAG ATGACCCAGTCTC CATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCGTCCGATT GGGACGATGTTAA GTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCTTGTTTGG TTCCCGGTTGCAA AGTGGGGTCCCAT CACGTTTCAGTGG CAGTGGATCTGG GACAGATTTCACT CTCACCATCAGCA	EDFATYYC AQAGTHPT TFGQGTVK EIKR (SEQ ID N°:406)	CCATGTGCATGGG AGGTGGTTAGAGC AGAAATTATGAGGT CCTTCTCTCTTTCT ACGAATTTGCAAG AATCTTTGAGATCT AAGGAAACCGTCG CTGCTCCATCTGA CATCCAGATGACC CAGTCTCCATCCT CCCTGTCTGCATC TG TAGGAGACCGT GTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCG TCCGATTGGGACG ATGTTAAGTTGGTA CCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTT GTTTGGTTCCCGG TTGCAAAGTGGGG TCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACC TGAAGATTTTGCTA
--	--	--	---	---

		GTCTGCAACCTGA AGATTTTGCTACG TACTACTGTGCGC AGGCTGGGACGC ATCCTACGACGTT CGGCCAAGGGAC CAAGGTGGAAATC AAACGGGCGGCC GCAGAACAAAAAC TCATCTCAGAAGA GGATCTGAATTAA (SEQ ID N°:405		CGTACTACTGTGC GCAGGCTGGGAC GCATCCTACGACG TTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAAT CAAACGG (SEQ ID N°:407)
DMS7327 (IFN α 2b- DOM7h- 11-15)	CDLPQTHSLGS RRTLMLLAQMR RISLFCLKDRH DFGFPQEEFGN QFQKAETIPVLH EMIQQIFNLFSTK DSSAAWDETLL DKFYTELYQQLN DLEACVIQGVGV TETPLMKEDSIL AVRKYFQRITLY LKEKKYSPCAW EVVRAEIMRSFS LSTNLQESLRSK ETVAAPSDIQMT	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTT GGGATCAAGAAGA ACATTGATGTTATT AGCACAAATGCGT AGAATTTCTTTGTT CTCTTGTCTAAAG GACCGTCACGACT TCGGATTCCCTCA GGAAGAGTTTGGA AACCAATTCCAAA AAGCAGAACTAT TCCTGTCTTGAC GAAATGATCCAGC AAATATTCAATTTG	CDLPQTHS LGSRRITLM LLAQMRRIIS LFCLKDR HDFGFPQE EFGNQFQK AETIPVLHE MIQQIFNLF STKDSSAA WDETLLDK FYTELYQQ LNDLEACVI QGVGVETET PLMKEDSIL AVRKYFQRI	TGCGACTTGCCAC AGACACATAGTTTG GGATCAAGAAGAA CATTGATGTTATTA GCACAAATGCGTA GAATTTCTTTGTTC TCTTGTCTAAAGGA CCGTCACGACTTC GGATTCCCTCAGG AAGAGTTTGGA CCAATTCCAAAAAG CAGAACTATTCTT GTCTTGACGAGAA TGATCCAGCAAATA TTCAATTTGTTTTT

LN* (SEQ ID N°:408)	QSPSSLSASVG	TTTTCTACAAAGG	TLYLKEKKY	TACAAAGGACTCAT
	DRVITICRASRPI	ACTCATCAGCCGC	SPCAWEVW	CAGCCGCTTGGA
	GTMLSWYQQKP	TTGGGATGAACT	RAEIMRSFS	TGAAACTCTGTTAG
	GKAPKLLILAFSR	CTGTTAGATAAAT	LSTNLQESL	ATAAATTCTACACT
	LQSGVPSRFSG	TCTACACTGAACT	RSKETVAA	GAACTATATCAACA
	SGSGTDFTLTIS	ATATCAACAACG	PSDIQMTQ	ACTGAACGATCTA
	SLQPEDFATYYC	AACGATCTAGAGG	SPSSLSAS	GAGGCTTGCGTTA
	AQAGTHPTTFG	CTTGCGTTATTCA	VGDRVITIC	TTCAGGGTGTAGG
	QGTKVEIKR	GGGTGTAGGAGTT	RASRPIGT	AGTTACTGAAACTC
	AAAEQKLIVDED	ACTGAAACTCCCC	MLSWYQQ	CCCTAATGAAAGA
		TAATGAAAGAAGA	KPGKAPKL	AGATTCAATTCTAG
		TTCAATTCTAGCC	LILAFSRLQ	CCGTTAGAAAATAC
		GTTAGAAAATACT	SGVPSRFS	TTTCAGCGTATCAC
		TTCAGCGTATCAC	GSGSGTDF	ATTGTATTTAAAGG
		ATTGTATTTAAAG	TLTISSLQP	AAAAGAAATACTCC
		GAAAAGAAATACT	EDFATYYC	CCATGTGCATGGG
		CCCCATGTGCATG	AQAGTHPT	AGGTGGTTAGAGC
		GGAGGTGGTTAG	TFGQGTVK	AGAAATTATGAGGT
		AGCAGAAATTATG	EIKR (SEQ ID N°:410)	CCTTCTCTCTTTCT
		AGGTCCTTCTCTC		ACGAATTTGCAAG
		TTTCTACGAATTT		AATCTTTGAGATCT
		GCAAGAATCTTTG		AAGGAAACCGTCG
		AGATCTAAGGAAA		CTGCTCCATCTGA
		CCGTCGCTGCTCC		CATCCAGATGACC
		ATCTGACATCCAG		CAGTCTCCATCCT
		ATGACCCAGTCTC		CCCTGTCTGCATC
		CATCCTCCCTGTC		TGTAGGAGACCGT

		TGCATCTGTAGGA GACCGTGTACCA TCACTTGCCGGGC AAGTCGTCCGATT GGGACGATGTAA GTTGGTACCAGCA GAAACCAGGGAAA GCCCCTAAGCTCC TGATCCTTGCTTT TTCCCGTTTGCAA AGTGGGGTCCCAT CACGTTTCAGTGG CAGTGGATCTGG GACAGATTTCACT CTCACCATCAGCA GTCTGCAACCTGA AGATTTTGCTACG TACTACTGCGCGC AGGCTGGGACGC ATCCTACGACGTT CGGCCAAGGGAC CAAGGTGGAAATC AAACGGGCGGCC GCAGAACAAAAC TCATCTCAGAAGA GGATCTGAATTAA (SEQ ID N°:409)		GTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCG TCCGATTGGGACG ATGTTAAGTTGGTA CCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCCTT GCTTTTTCCCGTTT GCAAAGTGGGGTC CCATCACGTTTCA GTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTT ACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACC TGAAGATTTTGCTA CGTACTACTGCGC GCAGGCTGGGAC GCATCCTACGACG TTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAAT CAAACGG (SEQ ID N°:411)
--	--	--	--	---

[114]As sequências de aminoácido e de nucleotídeo destacadas em negrito representam o sítio de clonagem e MYC tag. * representa o códon de interrupção ao término do gene.

Determinação de Afinidade e Caracterização Biofísica:

[115]Para determine a afinidade de aglutinação (K_D) das proteínas de fusão de AlbuAb-IFN α 2b a cada soro albumina; proteínas de fusão purificadas foram analisadas por BIAcore em albumina (imobilizada por acoplamento de amina primária em chips CM5; BIAcore) usando concentrações de proteína de fusão desde 5000nM a 39nM (5000nM, 2500nM, 1250nM, 625nM, 312nM, 156nM, 78nM, 39nM) em tampão HBS-EP BIAcore.

Quadro 12: Afinidade à SA

AlbuAb	Fusão	Afinidade à SA (nM)	Kd	Ka
		Rato		
DOM7h-14	IFN α 2b	350	4,500E-02	1,28E+05
DOM7h-14-10	IFN α 2b	16	4,970E-03	5,90E+05
DOM 7h-14-18	IFN α 2b	780	2,127E-01	5,80E+05
DOM 7h-14-19	IFN α 2b	1900	1,206E-01	7,96E+04
DOM 7h-11	IFN α 2b	6000	7,500E-01	nd
DOM 7h-11-12	IFN α 2b	1700	3,100E-01	1,30E+05
DOM 7h-11-15	IFN α 2b	200	1,660E-02	1,50E+05
		Cyno		
DOM 7h-14	IFN α 2b	60	1,32E-02	5,0E+05
DOM 7h-14-10	IFN α 2b	19	7,05E-03	4,50E+05
DOM 7h-14-18	IFN α 2b	Sem aglutinação	Sem	Sem

			aglutinação	aglutinação
DOM 7h-14-19	IFN α 2b	520	8,47E-02	2,73E+05
DOM 7h-11	IFN α 2b	3300	3,59E-01	1,20E+05
DOM 7h-11-12	IFN α 2b	630	3,45E-01	7,00E+05
DOM 7h-11-15	IFN α 2b	15	4,86E-03	3,60E+05
		Camundongo		
DOM 7h-14	IFN α 2b	240	3,21E-02	1,50E+06
DOM 7h-14-10	IFN α 2b	60	3,45E-02	6,86E+05
DOM 7h-14-18	IFN α 2b	180	1,50E-01	9,84E+05
DOM 7h-14-19	IFN α 2b	490	4,03E-02	1,19E+05
DOM 7h-11	IFN α 2b	6000	1,55E-01	nd
DOM 7h-11-12	IFN α 2b	150	9,49E-02	6,30E+05
DOM 7h-11-15	IFN α 2b	28	6,69E-03	2,80E+05
		Homem		
DOM 7h-14	IFN α 2b	244	2,21E-02	9,89E+04
DOM 7h-14-10	IFN α 2b	32	6,58E-03	3,48E+05
DOM 7h-14-18	IFN α 2b	470	2,75E-01	6,15E+05
DOM 7h-14-19	IFN α 2b	350	4,19E-02	1,55E+05
DOM 7h-11	IFN α 2b	670	2,02E-01	7,00E+05
DOM 7h-11-12	IFN α 2b	500	1,66E-01	3,90E+05
DOM 7h-11-15	IFN α 2b	10	1,87E-03	3,50E+05

[116]Quando IFN α 2b é ligado às variantes de AlbuAb, em todos os casos a

afinidade de aglutinação de AlbudAb à soro albumina é reduzida. DOM7h-14-10 e DOM7-11-15 preservam uma melhor afinidade de aglutinação à soro albumina nas espécies quando comparados à matriz. DOM7h-11-12 também demonstra melhor afinidade de aglutinação à soro albumina nas espécies quando comparado à matriz.

Quadro 13: Caracterização Biofísica

[117]A Caracterização Biofísica foi conduzida por SEC MALLS e DSC como descrito acima para os AlbudAbs únicos.

AlbudAb	Fusão	número DMS	Parâmetros biofísicos	
			SEC MALLS	DSC Tm(°C)
DOM 7h-14	IFN α 2b	DMS7321	M/D	58-65
DOM 7h-14-10	IFN α 2b	DMS7322	M/D	55-65
DOM 7h-14-18	IFN α 2b	DMS7323	M/D	55-65
DOM 7h-14-19	IFN α 2b	DMS7324	M/D	59-66
DOM 7h-11	IFN α 2b	DMS7325	M/D	65,8-66,2
DOM 7h-11-12	IFN α 2b	DMS7326	M/D	67-67,3
DOM 7h-11-15	IFN α 2b	DMS7327	M/D	56.3-66.2

M/D indica um equilíbrio de monômero/dímero segundo a detecção de SEC MALLS

[118]Observamos a expressão para todos os clones no Quadro 13 na faixa de 17.5 a 54 mg/l em HEK293.

[119]Para as variantes de IFN α 2b-DOM7h-14 e IFN α 2b-DOM7h-11, parâmetros biofísicos e níveis de expressão favoráveis foram mantidos durante a maturação de afinidade.

Determinação PK para fusões AlbudAb-IFN α 2b

[120]Os DMS7321 (IFN α 2b-DOM7h-14) DMS7322 (IFN α 2b-DOM7h-14-10) DMS7323 (IFN α 2b-DOM7h-14-18), DMS7324 (IFN α 2b-DOM7h-14-19), DMS7325

(IFN α 2b-DOM7h-11), DMS7326 (IFN α 2b-DOM7h-11-12), DMS7327 (IFN α 2b-DOM7h-11-15) das fusões de IFN α 2b AlbudAbs foram expressos com a myc tag nas quantidades 20-50mg em células HEK293 e purificados a partir da cultura sobrenadante usando resina de afinidade à proteína L e eluídos com glicina 100mM em pH 2. As proteínas foram concentradas até valores superiores a 1mg/ml, o tampão foi trocado para PBS de Dulbecco e a endotoxina depletada usando colunas de rotação Q (Vivascience).

[121]Para PK de rato, IFN-AlbudAbs foram dosados como injeções i.v. únicas a 2,0 mg/kg usando 3 ratos por composto. Amostras de soro foram obtidas às 0,16, 1, 4, 8, 24, 48, 72, 120, 168 horas. A análise dos níveis sorológicos foi realizada por ELISA EASY de acordo com instruções do fabricante (GE Healthcare, número de catálogo RPN5960).

[122]Para PK de camundongo PK, DMS7322 (IFN2b-DOM7h-14-10) DMS7325 (IFN2b-DOM7h-11), DMS7326 (IFN2b-DOM7h-11-12), DMS7327 (IFN2b-DOM7h-11-15), todos contendo myc tags, foram dosados como injeções i.v. únicas a 2,0 mg/kg por grupo de dose de 3 indivíduos e amostras de soro obtidas a 10mins; 1h; 8h; 24h; 48h; 72h; 96h. A análise dos níveis sorológicos foi realizada por ELISA EASY de acordo com as instruções do fabricante (GE Healthcare, número de catálogo RPN5960).

Quadro 14:

Espécie	AlbudAb	Fusão	Albu- mina K _D (nM)	Parâmetros PK			
				AUC h x ug/ml	CL ml/h/kg	t _{1/2} h	V _z ml/kg
Rato	7h-14	IFN α 2	350	832,1	2,4	27	94,5

		b					
	7h-14-10	IFN α 2	16	1380,7	1,5	35,8	75,2
		b					
	7h-14-18	IFN α 2	780	691,2	2,9	22,4	93,7
		b					
	7h-14-19	IFN α 2	1900	969,4	2,2	25	78,7
		b					
	7h-11	IFN α 2	6000	327,9	6,5	11	101,9
		b					
	7h-11-12	IFN α 2	1700	747,1	2,8	25,8	104,7
		b					
	7h-11-15	IFN α 2	200	1118,7	1,8	39,5	103,6
		b					
Camundongo	7h-14	IFN α 2	240	761,2	2,6	30,4	115,3
		b					
	7h-14-10	IFN α 2	60	750,5	2,7	30,9	118,6
		b					
	7h-11	IFN α 2	6000	493,9	4,0	8,8	51,2
		b					
	7h-11-12	IFN α 2	150	439,6	4,5	21,5	140,9
		b					
	7h-11-15	IFN α 2	28	971,8	2,1	33,6	99,6
		b					

[123]Os parâmetros farmacocinéticos derivados de estudos de rato e camundongo foram ajustados usando um modelo não compartimental. Chave: AUC: Área sob a curva do tempo de dosagem extrapolada para o infinito; CL: liberação; $t_{1/2}$: é o período de tempo durante o qual a concentração sanguínea é reduzida à metade; V_z : volume de distribuição com base na fase terminal.

[124]IFN α 2b –AlbudAbs foram testados em rato e camundongo. Para todas as proteínas de fusão da variante IFN α 2b -DOM7h-11 tanto em rato quanto em camundongo, $t_{1/2}$ foi aprimorado em comparação à matriz. A melhoria em $t_{1/2}$ está correlacionada à melhor K_D *in vitro* à soro albumina. Para as variantes IFN α 2b-DOM7h-14-10, o aperfeiçoamento da K_D *in vitro* à soro albumina também está correlacionado a um melhor $t_{1/2}$ em rato.

[125]Todas as proteínas de fusão IFN α 2b-AlbudAb exibem uma redução de 5 a 10 vezes na aglutinação à RSA quando comparadas à AlbudAb único. Este efeito é mais pronunciado (isto é 10 vezes) para a série DOM7h-14 que a série DOM7h-11 (redução de apenas 5 vezes).

[126]Exemplo 8: Fusões adicionais de AlbudAb com proteínas, peptídeos e NCEs.

[127]Vários AlbudAbs fusionados a outras entidades químicas, a saber, anticorpos do domínio (dAbs), peptídeos e NCEs foram testados. Os resultados são apresentados no quadro 15.

Quadro 15:

Espécie	AlbudAb	Fusão	Albúmina K_D (nM)	Parâmetros PK			
				AUC h x ug/ml	CL ml/h/kg	$t_{1/2}$ h	V_z ml/kg

Rato	DOM7h-14	Exendina-4	2400	18	57,1	11	901,9
	DOM7h-14-10	Exendina-4	19	43,6	23,1	22,1	740,3
	DOM7h-14-18	Exendina-4	16000	16,9	75,7	9,4	1002,5
	DOM7h-14-19	Exendina-4	17000	31,4	32,5	11,9	556,7
	DOM7h-11	Exendina-4	24000	6,1	168	7,1	1684,1
	DOM7h-11-12	Exendina-4	1400	24,2	59,9	13	1068,7
	DOM7h-11-15	Exendina-4	130	36,3	27,6	19,3	765,7
	DOM7h14-10	NCE-GGGGSC	62				
	DOM7h14-10	NCE-TVAAPSC	35				
Ho-mem	DOM7h-14	NCE	204				
ca-mun-dong o	DOM7h-11	DOM1m-21-23		234	10,7	4,7	72,5

	DOM7h-11-12	DOM1m-21-23		755	3,3	18	86,2
	DOM7h-11-15	DOM1m-21-23		1008	2,5	17,4	62,4

[128]Chave: DOM1m-21-23 é um dAb anti-TNFR1, Exendina-4 é um peptídeo (um agonista de GLP-1) com comprimento de 39 aminoácidos. NCE, NCE-GGGGSC e NCE-TVAAPSC são descritos abaixo.

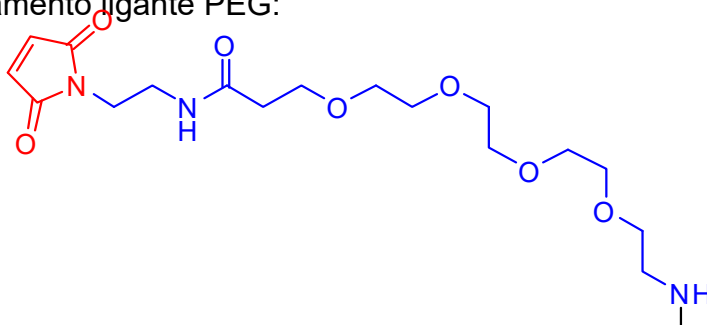
[129]Anteriormente descrevemos o uso de fusões genéticas com um dAb de aglutinação à albumina (AlbudAb) para estender a meia-vida PK de dAbs anti-TNFR1 *in vivo* (vide, por exemplo, os documentos WO04003019, WO2006038027, WO2008149148). Os protocolos são citados nestes pedidos PCT. No quadro acima, DOM1m-21-23 é um dAb de anti TNFR1 de camundongo.

[130]Para produzir fusões genéticas da exendina-4 ou com DOM7h-14 (ou outro AlbudAb) que aglutina a soro albumina, a sequência exendina-4-filamento ligante-AlbudAb foi clonada formando o vetor pTT-5 (obtenível junto a CNRC, Canadá). Qualquer que seja o caso, a exendina-4 estava na extremidade 5' do construto e o dAb na extremidade 3'. O filamento ligante era um filamento ligante (G₄S)₃. DNA isento de endotoxina foi preparado em *E. coli* usando lise alcalina (usando o kit Giga de plasmídeo isento de endotoxina, obtenível junto a Qiagen CA) e usado para transfectar células HEK293E (obtenível junto a CNRC, Canadá). A transfecção ocorreu em frasco de 250 ml de células HEK293E a 1,75x10⁶ células/ml usando 333ul de 293fectin (Invotrogen) e 250ug de DNA por frasco e a expressão a 30°C por 5 dias. O sobrenadante foi recolhido por centrifugação e purificação ocorreu mediante purificação por afinidade em proteína L. A proteína foi aglutinada por lote à resina, acumulado em uma coluna e lavada com 10 volumes de coluna de PBS. A proteína foi eluída com 50 ml de glicina 0,1M em pH 2 e neutralizada com Tris pH 8. A proteína do tamanho esperado foi identificada com gel de SDS-PAGE.

Fusões de Albudab NCE:

[131] Foi testada uma fusão de AlbudAb e da nova entidade química (NCE). A NCE, um inibidor de ADAMTS-4 de molécula pequena foi sintetizado com um filamento ligante de PEG (filamento ligante PEG 4 (isto é, 4 moléculas PEG antes da maleimida) e um grupo maleimida para conjugação ao AlbudAb. A conjugação da NCE ao AlbudAb ocorre por meio de resíduo de cistina desenvolvida por engenharia na posição do aminoácido R108C, ou em seguida a um espaçador do aminoácido 5 (GGGGSC) ou aminoácido 6 (TVAAPSC) desenvolvido por engenharia ao término de AlbudAb. Resumidamente, o AlbudAb foi reduzido com TCEP (Pierce, Número de Catálogo 77720), dessalinizado usando uma coluna PD10 (GE Healthcare) em Bis-Tris 25 mM, EDTA 5 mM, glicerol 10% (v/v) pH 6,5. Um excedente molar equivalente a 5 vezes da NCE ativada por maleimida foi adicionado em DMSO de modo a não ultrapassar 10% (V/V) da concentração final. A reação foi incubada de um dia para o outro à temperatura ambiente e submetida à diálise extensivamente em Tris 20 mM pH 7,4

Filamento ligante PEG:



Sequências:

R108C de DOM7h-14:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMW
RSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGLRHPKTFGGGTKVEI
KC (SEQ ID N°: 412)

Nucleotídeo:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG
ACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGTCTCAGTTATCTT
GGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGTGGCGTTCC
TCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGA
TTTCACTCTCAACATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGT
GCTCAGGGTTTGAGGCATCCTAAGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAAT
CAAATGC (SEQ ID N°: 413)

[132]Vide o quadro 5 para as sequências de DOM7h-14-10/TVAAPSC e DOM7h-14-10/GGGGSC (isto é, DOM7h-14-10/G4SC).

[133]GGGGSC de DOM7h-14-10 e TVAAPSC de DOM7h14-10 de NCE-AlbudAbs, exibem uma redução de 5 a 10 vezes da afinidade *in vitro* (K_D) à RSA, como determinado por BIAcore quando fundidos à entidade química. Os dados PK ainda não estão disponíveis para estas moléculas.

[134]Fusão de dAb-Albudab: os AlbudAbs de 2 DOM7h-11 com a mais elevada afinidade à RSA experimentam uma redução de duas vezes da afinidade à RSA, assim como em BIAcore, quando fundidos a um anticorpo de domínio terapêutico (DOM1m-21-23) em comparação ao AlbudAb não fundido. O clone de DOM7h-11 apresenta uma K_D micromolar quando fundido (2,8 μ M), assim como quando não fundido ($\sim$ 5 μ M).

[135]Fusão de Exendina 4-AlbudAb: o efeito da fusão dos AlbudAbs a um peptídeo sobre a capacidade de aglutinação à RSA é de aproximadamente 10 vezes, desconsiderando DOM7h-14-10, que apresenta apenas uma redução de aglutinação equivalente a 4 vezes. O efeito, contudo, é mais pronunciado para a série DOM7h-14 (salvo para DOM7h-14-10) do que consta para a série DOM7h-11.

[136]Por todos os dados acima, o $T_{1/2}$ de fusão aumentou juntamente com uma maior afinidade à AS das espécies.

[137]Em geral classificamos a terapêutica de Albudab como sendo terapeuticamente receptiva (para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, condições ou indicações) quando as fusões de AlbudAb-droga mostram uma faixa de afinidade (K_D) desde 0,1 nM a 10 mM para aglutinação da soro albumina.

[138]Definimos as faixas terapêuticas de AlbudAbs e fusões de AlbudAb (Proteína-AlbudAbs, por exemplo, IFNa2b-DOM7h-14-10; Peptídeo-AlbudAbs, por exemplo, Exendina-4-DOM7h-14-10; dAb-AlbudAbs, por exemplo, DOM1m21-23-DOM7h11-15; NCE-AlbudAb, por exemplo, ADAMTS-4-DOM7h-14-10) da forma adiante: são apresentadas as faixas de afinidade (K_D) que são vantajosas para a terapia de condições, doenças ou indicações crônicas ou agudas. Também são apresentadas faixas de afinidade assinaladas como “intermediárias”. AlbudAbs e fusões nesta faixa têm utilidade em doenças, condições ou indicações crônicas ou agudas. Neste sentido, a afinidade de AlbudAb ou fusão pela soro albumina pode ser individualizada ou selecionada de acordo com a doença, condição ou indicação a ser tratada. Como descrito acima, a invenção proporciona AlbudAbs com afinidades que permitem a cada AlbudAb ser classificada por categoria de “alta afinidade”, “média afinidade” ou “baixa afinidade”, permitindo assim que o indivíduo versado selecione o AlbudAb apropriado da invenção de acordo com a terapia disponível. Vide a Figura 2.

Exemplo 9: Sequências de DOM7h-11-15^{S12P}

Sequência do aminoácido de DOM7h-11-15^{S12P}

DIQMTQSPSSLPASVGDRVITCRASRPIGTMLSWYQQKPGKAPKLLILAFS
RLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGTKVEIKR
(SEQ ID N°: 414)

[139]Um aspecto da invenção proporciona um ácido nucleico compreendendo a sequência de nucleotídeo de DOM7h-11-15^{S12P} ou uma sequência de nucleotídeo que é pelo menos 80% idêntica à dita sequência selecionada. DOM7h-11-15^{S12P} foi produzido usando a seguinte sequência de ácido nucleico (o C sublinhado denota a

alteração (versus o ácido nucleico que codifica o DOM7h-11-15) que leva a uma prolina na posição 12):

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGCCTGCATCTGTAGGAG
ACCGTGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCGTCCGATTGGGACGATGTAAAGTT
GGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCTTGCTTTTTCCC
GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
TCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGCG
CGCAGGCTGGGACGCATCCTACGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC
AAACGG (SEQ ID N°: 415)

[140]DOM7h-11-15^{S12P} foi construído usando DOM7h-11-15 como um molde em PCR quando um iniciador foi utilizado para introduzir a mutação S12P. A sequência do iniciador é:

GCAACAGCGTCGACGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG
CCTGCATCTGTAGG (SEQ ID N°: 416).

[141]Um aspecto alternativo da invenção proporciona um ácido nucleico compreendendo a sequência de nucleotídeo do SEQ ID N°: 415 ou uma sequência de nucleotídeo que é pelo menos 80% idêntica à dita sequência selecionada. Em uma modalidade, DOM7h-11-15^{S12P} é codificado por, e expressado a partir de, um vetor que contém uma região de filamento ligante e uma sequência C-terminal que codifica uma droga à base de proteína ou peptídeo ou um domínio variável único ou outro fragmento de anticorpo para produzir o produto de fusão da proteína na linhagem. O filamento ligante, em uma modalidade, compreende a sequência de aminoácido TVA, por exemplo, TVAAPS. Outros aspectos da invenção são um vetor compreendendo o ácido nucleico; e uma célula hospedeira isolada compreendendo o vetor. A invenção também proporciona um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou disfunção em um paciente, o que compreende administrar pelo menos uma dose de DOM7h-11-15^{S12P} ao dito paciente.

REIVINDICAÇÕES

1. Domínio variável único da imunoglobulina anti-soro albumina (SA) **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 412.

2. Domínio variável único da imunoglobulina anti-soro albumina (SA), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o domínio variável é conjugado a uma droga.

3. Ligante multiespecífico **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende um domínio variável único da imunoglobulina anti-SA, conforme definido na reivindicação 1, e um grupo de aglutinação que aglutina especificamente um antígeno alvo, exceto a SA.

4. Ligante multiespecífico, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda um ligante entre o domínio variável único da imunoglobulina anti-SA e o grupo de aglutinação que aglutina especificamente um antígeno alvo, exceto a SA.

5. Ligante multiespecífico, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante é AST ou ASTSGPS.

6. Proteína de fusão **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma droga de polipeptídeo ou de peptídeo fundida a um domínio variável único da imunoglobulina conforme definido na reivindicação 1.

7. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um domínio variável único da imunoglobulina, conforme definido na reivindicação 1 ou 2, um ligante multiespecífico, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 3 a 5, ou proteína de fusão, conforme definida na reivindicação 6, e um diluente, carreador, excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

8. Ácido nucleico **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a sequência de nucleotídeo da SEQ ID NO: 413.

9. Vetor **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende o ácido nucleico conforme definido na reivindicação 8.

Resíduo Kabat	'	'	'	'	5	'	'	'	'	10	'	'	'	'	15	'	'	'	'	20
DOM7h-14	D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T
DOM7h-14-10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-28	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-36	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Resíduo Kabat	'	'	'	'	25	'	'	'	'	30	'	'	'	'	35	'	'	'	'	40
DOM7h-14	I	T	C	<u>R</u>	<u>A</u>	<u>S</u>	<u>Q</u>	<u>W</u>	<u>I</u>	<u>G</u>	<u>S</u>	<u>Q</u>	<u>L</u>	<u>S</u>	W	Y	Q	Q	K	P
DOM7h-14-10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-19	.	S	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-28	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-36	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Resíduo Kabat	'	'	'	'	45	'	'	'	'	50	'	'	'	'	55	'	'	'	'	60
DOM7h-14	G	K	A	P	K	L	L	I	M	<u>W</u>	<u>R</u>	<u>S</u>	<u>S</u>	<u>L</u>	<u>Q</u>	<u>S</u>	G	V	P	S
DOM7h-14-10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-19	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-28	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-36	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Resíduo Kabat	'	'	'	'	65	'	'	'	'	70	'	'	'	'	75	'	'	'	'	80
DOM7h-14	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P
DOM7h-14-10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Figura 1a

DOM7h-14-18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-28	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-36	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Resíduo Kabat	†	†	†	†	85	†	†	†	†	90	†	†	†	†	95	†	†	†	†
DOM7h-14	E	D	F	A	T	Y	Y	C	<u>A</u>	<u>Q</u>	<u>G</u>	<u>A</u>	<u>A</u>	<u>L</u>	<u>P</u>	<u>R</u>	<u>T</u>	F	G
DOM7h-14-10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<u>L</u>	<u>R</u>	<u>H</u>	.	<u>K</u>	.	.	.
DOM7h-14-18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>K</u>	.	<u>M</u>	.	.	.
DOM7h-14-19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
DOM7h-14-28	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<u>K</u>	.	.	.
DOM7h-14-36	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<u>F</u>	<u>K</u>	<u>K</u>	.	.	.	.	.
Resíduo Kabat	†	†	†	†	105	†	†	†											
DOM7h-14	G	T	K	V	E	I	K	R											
DOM7h-14-10	.	.	.	.	.	.	.	.											
DOM7h-14-18	.	.	.	.	.	.	.	.											
DOM7h-14-19	.	.	.	.	.	.	.	.											
DOM7h-14-28	.	.	.	.	.	.	.	.											
DOM7h-14-36	.	.	.	.	.	.	.	.											

Figura 1b

Figura 2a

Homem	Cinética baseada na linhagem de DOM7h-14 e DOM7h-11 (faixas respaldadas pelos dados)		
	Faixa total		
	KD: 1 a 10000		
	Kd:1,5e-4 a 0,1; Ka: 2e6 a 1e4		
Faixas terapêuticas	crônica	intermediária	aguda
	Alta afinidade	Média afinidade	Baixa afinidade
	KD: 0,1 a 400	KD: 400 a 2000	KD: 2000 a 10000
	Kd:1,5e-4 a 8e-3; Ka: 1e6 a 5e4	Kd: 8e-3 a 0,08; Ka: 2e4 a 5e4	Kd: 0,08 a 0,1; Ka: 5e4 a 1e4
Faixas opcionais	KD: 1 a 200	KD: 400 a 1500	KD: 2000 a 6000
	Kd: 3e-4 a 2e-3; Ka: 1e6 a 5e4	Kd: 8e-3 a 0,08; Ka: 2e4 a 6e4	Kd: 0,08 a 0,1; Ka: 5e4 a 2e4
Exemplos	DOM7h-11-15, DOM7h-14, DOM7h-14-10, DOM7h-14-18, DOM7h-14-19, DOM7h-11-18, DOM7h-11-19, DMS7321, DMS7322, DMS7324, DMS 7327	DMS7325, DMS7326, DMS 7323	DOM-7h-11

Figura 2b

Cyno			
	Faixa total		
	KD: 1 a 10000		
	Kd:1,5e-4 a 0,1; Ka: 2e6 a 1e4		
Faixas terapêuticas	crônica	intermediária	aguda
	Alta afinidade	Média afinidade	Baixa afinidade
	KD: 0,1 a 400	KD: 400 a 2000	KD: 2000 a 10000
	Kd:1,5e-4 a 8e-3; Ka: 2e6 a 2e4	Kd: 8e-3 a 0,08; Ka: 2e4 a 5e4	Kd: 0,08 a 0,1; Ka: 5e4 a 1e4
Faixas opcionais	KD: 1 a 200	KD: 400 a 1500	KD: 2000 a 6000
	Kd: 3e-4 a 2e-3; Ka: 1e6 a 1e4	Kd: 2e-3 a 0,05; Ka: 2e4 a 1e4	Kd: 0,08 a 0,1; Ka: 5e4 a 2e4
Exemplos	DMS7327, DOM7h-11-15, DOM7h-14, DOM7h-14-10, DOM7h-14-18, DOM7h-14-19, DOM7h-14-28, DOM7h-14-36, DMS7321, DMS7322	DOM7h-11, DMS7326, DMS 7324	DOM-7h-11-12; DOM7h-11-18, DMS7325

Figura 2c

Rato			
	Faixa total		
	KD: 1 a 10000		
	Kd:2e-3 a 0,15; Ka: 2e6 a 1e4		
Faixas terapêuticas	crônica	intermediária	aguda
	Alta afinidade	Média afinidade	Baixa afinidade
	KD: 1 a 300	KD: 300 a 2000	KD: 2000 a 10000
	Kd: 2e-3 a 5e-2; Ka: 2e6 a 2e5	Kd: 5e-2 a 0,09; Ka: 2e5 a 4,5e4	Kd: 0,09 a 0,15; Ka: 4,5e4 a 1,5e4
Faixas opcionais	KD: 20 a 200	KD: 400 a 1800	KD: 2000 a 6000
	Kd: 9e-3 a 2e-2; Ka: 1e6 a 1e5	Kd: 4e-2 a 0,09; Ka: 1e5 a 5e4	Kd: 0,1 a 0,14; Ka: 5e4 a 3e4
Exemplos	DOM7h-11-15, DOM7h-11-12, DOM7h-11-18, DOM7h-11-19, DOM7h-14-28, DOM7h-14-36, DOM7h-14, DMS7327, DMS7322	DOM7h-14-18, DOM7h-14-19, DMS7321, DMS7323, DMS 7324, DMS7326	DMS7325, DOM7h-11,

Figura 2d

Camundongo			
	Faixa total		
	KD: 1 a 10000		
	Kd: 2e-3 a 0,15; Ka: 2e6 a 1e4		
Faixas terapêuticas	crônica	intermediária	aguda
	Alta afinidade	Média afinidade	Baixa afinidade
	KD: 1 a 100	KD: 100 a 2000	KD: 2000 a 10000
	Kd: 2e-3 a 1e-2; Ka: 2e6 a 1e5	Kd: 1e-2 a 0,07; Ka: 1e5 a 3e4	Kd: 0,08 a 0,15; Ka: 4e4 a 1,5e4
Faixas opcionais	KD: 1 a 80	KD: 120 a 2000	KD: 4000 a 10000
	Kd: 2e-3 a 1e-2; Ka: 2e6 a 1,5e5	Kd: 9e-3 a 0,07; Ka: 1,3e5 a 3e4	Kd: 0,1 a 0,15; Ka: 2,5e4 a 1,5e4
Exemplos	DOM7h-11-15, DOM7h-14, DOM7h-14-10, DOM7h-14-18, DOM7h-14-19, DOM7h-11-18, DOM7h-11-19, DOM7h-14-28, DOM7h-14-36, DMS7322, DMS7327,	DMS7321, DMS7323, DMS7324, DOM7h-11-12, DMS7326	DMS7325, DOM7h-11,