(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 912 069**

(51) Int. CI.:

C07K 16/00 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2015 E 17178990 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.01.2022 EP 3248986**

(54) Título: **Dominios variables de inmunoglobulina**

(30) Prioridad:

16.05.2014 US 201461994552 P
18.06.2014 US 201461014015 P
21.08.2014 US 201462040167 P
08.09.2014 US 201462047560 P
16.03.2015 US 201562133600 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.05.2022

(73) Titular/es:

ABLYNX NV (100.0%)
Technologiepark 21
9052 Ghent-Zwijnaarde, BE

(72) Inventor/es:

BUYSE, MARIE-ANGE y
BOUTTON, CARLO

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

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

DESCRIPCIÓN

Dominios variables de inmunoglobulina

La presente invención se refiere a ISVD de cadena pesada en que el residuo aminoacídico en la posición 112 es K, donde las posiciones de los residuos aminoacídicos en el ISVD de cadena pesada se indican con la numeración de acuerdo con Kabat.

La invención en particular se refiere a dominios variables de inmunoglobulina de cadena pesada mejorados que tienen una región o extremo C terminal expuesto (como se describe adicionalmente en este documento; véase también el documento WO 12/175741) o que se usan en (o están destinados para su uso en) aplicaciones donde tienen una región o extremo C terminal expuesto (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento). En la invención, los primeros son dominios variables individuales de inmunoglobulina (también denominados en este documento *"ISV"* o *"ISVD"*) tales como Nanobodies (incluyendo VHH, VHH humanizados y VH camelizados tales como VH humanos camelizados), anticuerpos (de un solo dominio) que son dominios VH o derivan de dominios VH, y dAb que son dominios VH o derivan de dominios VH.

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

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

Además, en la invención, un dominio variable de inmunoglobulina se dice que tiene "un extremo o región C terminal expuesto" cuando no está asociado con o ligado a un dominio constante (tal como un dominio C_H1). Se hace referencia a la técnica anterior pertinente citada en este documento.

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

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

También es bien sabido que los epítopos que habitualmente están enterrados dentro de la estructura de una proteína (también denominados "neoepítopos" o "epítopos crípticos") pueden activar el sistema inmunitario una vez llegan a estar expuestos al disolvente, por ejemplo, debido a degradación, plegamiento incorrecto o agregación de la

proteína implicada. Por ejemplo, en el caso de partes hidrófobas enterradas de biomoléculas (llamadas "hyppos"), se ha sugerido que estas forman parte de un patrón molecular general asociado a daños que da lugar a respuestas inmunitarias innatas una vez que las hyppos llegan a estar expuestas al disolvente (véase, por ejemplo, Seong y Matzinger, Nature Reviews 2004, 469), y diversos ejemplos de parches hidrófobos previamente enterrados que activan las respuestas inmunitarias se han descrito en la técnica (véase, por ejemplo, David *et al*., JBC, 2001, 6370-6377; Matsuura *et al*., International Immunology, 2000, 1183-1192; Rasheed *et al*., Life Sciences 79 (2000), 2320-2328). Más en general, también se sabe en la técnica que los aminoácidos hidrófobos son propensos a formar parte de epítopos de linfocitos B (véase, por ejemplo, el documento WO 11/07586, página 10; y Kolaskar, FEBS 276, 172-174 (1990)). Asimismo, se ha descrito que el parche hidrófobo en el extremo C de un dominio variable de la cadena pesada (como se describe por Nieba *et al*. y Harmsen *et al*., *supra*) puede formar epítopos de linfocitos B que pueden dar lugar a y/o interactuar con anticuerpos antifármaco (emergentes y/o preexistentes) (documento WO 11/07586). Por esta razón, se ha propuesto hacer mutaciones en algunos residuos aminoacídicos que forman parte del extremo C de los dominios variables para reducir la hidrofobia y/o para eliminar epítopos de linfocitos B. Por ejemplo, Nieba *et al*. sugieren mutar las posiciones 11, 14, 41, 84, 87 y/o 89 de una región VH (numeración de acuerdo con Kabat), mientras que en el documento WO 11/07586 se sugiere mutar las posiciones 99, 101 y/o 148 (numeración AHo) de un dominio VL o las posiciones 12, 97, 98, 99, 103 y/o 144 de un dominio VH (de nuevo numeración AHo - estas posiciones corresponden a las posiciones 11, 83, 84, 85, 89 y 103 de acuerdo con Kabat). Asimismo, Harmsen *et al*. sugieren mutar las posiciones 12 y 101 (numeración IMGT; estas son las posiciones 11 y 89 de acuerdo con Kabat) para compensar la ausencia de un dominio C_H1; y también identifican una subfamilia específica de VHH (llamados "VHH4") que contienen aminoácidos que son candidatos adecuados para sustituciones en estas posiciones.

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

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

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

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

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

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

presentación del documento WO 12/175741 cuando se aplicó la sustitución de alanina C terminal del documento WO 12/175741 a otros Nanobodies (datos no mostrados).

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

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

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

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

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

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

Por tanto, en general, el propósito de la presente invención es proporcionar dominios variables individuales de inmunoglobulina de cadena pesada mejorados (ISVD mejorados y, más en particular, Nanobodies mejorados) que, cuando tienen una región o extremo C terminal expuesto, son menos propensos a unirse por los anticuerpos/factores preexistentes, tales como los encontrados en muestras de sangre o suero obtenidas de sujetos humanos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los Nanobodies de la invención en que la posición 112 es K (es decir, con o sin una prolongación C terminal) preferiblemente contienen un aminoácido en la posición 11 que se elige de L (el residuo aminoacídico que aparece más a menudo en VHH), E, K, M, S, V, W o Y; más preferiblemente de L, E, K, V o Y, e incluso más preferiblemente de L, K o V (siendo V mucho más preferido). Por ejemplo y sin limitación, en comparación con el residuo de leucina que aparece más a menudo en VHH, pueden contener una mutación L11K o L11V. También pueden contener, pero sin limitación, por ejemplo, una mutación Q108L (una sustitución humanizante bien conocida para VHH/Nanobodies). Otros residuos aminoacídicos que pueden estar presentes (de nuevo, sin limitación y, por ejemplo, otros residuos aminoacídicos que aparecen de forma natural en esta posición en VH o VHH humanos también pueden estar presentes en estas posiciones) son, por ejemplo, uno o más de una alanina (A) en la posición 14 (que es un residuo aminoacídico que aparece muy frecuentemente en esta posición en VHH de origen natural), una prolina en la posición 14 (que es el aminoácido más común en esta posición en dominios VH humanos), así como las mutaciones sugeridas por Harmsen *et al.* (en particular, las que Harmsen *et al.* sugieren basándose en la secuencia de la clase VHH4 de VHH, tales como V89M o V89T) y/u (otras) mutaciones en las posiciones sugeridas por Nieba (por ejemplo, en una o más de las posiciones 11, 87 y/o 89, véase Nieba, página 437, columna de la derecha). Otra mutación adecuada es, por ejemplo, T110K o T110Q. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) además, la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

De acuerdo con un aspecto más específico de la invención, un dominio VH de la invención (que es como se describe adicionalmente en este documento) tiene una secuencia flanqueante 4 (secuencia FW4) que es:
a) es una de las secuencias FW4 de las SEQ ID NO: 3 a 5 o 7 a 11 mencionadas en la tabla 1 a continuación

Tabla 1: secuencias FW4

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

o:

b) es una secuencia que tiene no más de tres, preferiblemente no más de dos diferencias de aminoácido con al menos una de las secuencias FW4 de las SEQ ID NO 3 a 5 o 7 a 11, en que (i) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 112 de la numeración de Kabat es K; y en que (ii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 103 de la numeración de Kabat es preferiblemente W o R; (iii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 104 de la numeración de Kabat es preferiblemente G; (iv) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 106 de la numeración de Kabat es preferiblemente G; (v) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 107 de la numeración de Kabat es preferiblemente T; (vi) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 108 de la numeración de Kabat es preferiblemente Q o L (y en Nanobodies humanizados preferiblemente L); (vii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 109 de la numeración de Kabat es preferiblemente V; (viii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 110 de la numeración de Kabat es preferiblemente T (o, como alternativa, puede ser K o Q); (ix) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 111 de la numeración de Kabat es preferiblemente V. La tabla 2 a continuación da algunos ejemplos no limitantes de residuos aminoacídicos que pueden estar presentes en las diferentes posiciones (numeradas de acuerdo con Kabat) de dichas secuencias FW4.

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

Pos.	**Residuo(s) aminoacídico(s):**
103	W, R, G, S, K, A, M, Y, L, F, T, N, V, C, P, E, C; preferiblemente W
104	G, A, S, T, D, P, N, E, C, L; preferiblemente G
105	C, K, H, R, P, E, L, T, N, S, V, A, M, G
106	G, R, E
107	T, C, I, A, S, N, R, V, D
108	C, L, R, P, E, K, S, T, M, A, H; preferiblemente Q o L
109	V, I, L
110	T, S, N, A, I, F, K, C
111	V, I, A
112	**K (invención)**
113	S, T, A, L, P, F, E, V

Preferiblemente, el dominio VH de la invención tiene una secuencia flanqueante 4 (secuencia FW4) que es:
a) WGQGTQVTVKS (SEQ ID NO:3); o
b) una secuencia que tiene no más de tres, preferiblemente no más de dos diferencias de aminoácido (tal como solamente una diferencia de aminoácido) con la SEQ ID NO:3, en que (i) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 112 de la numeración de Kabat es K; y en que (ii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 103 de la numeración de Kabat es preferiblemente W o R; (iii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 104 de la numeración de Kabat es preferiblemente G; (iv) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 106 de la numeración de Kabat es preferiblemente G; (v) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 107 de la numeración de Kabat es preferiblemente T; (vi) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 108 de la numeración de Kabat es preferiblemente Q o L (y en Nanobodies humanizados preferiblemente L); (vii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 109 de la numeración de Kabat es preferiblemente V; (viii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 110 de la numeración de Kabat es preferiblemente T (o, como alternativa, puede ser K o Q); (ix) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 111 de la numeración de Kabat es preferiblemente V. De nuevo, la tabla 2 da algunos ejemplos no limitantes de residuos aminoacídicos que pueden estar presentes en las diferentes posiciones (numeradas de acuerdo con Kabat) de dichas secuencias FW4.

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

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

Por tanto, de acuerdo con este aspecto, el dominio VH de la invención es un dominio variable individual de inmunoglobulina de la cadena pesada (dominio VH) en que: (i) el residuo aminoacídico en la posición 112 (numeración de Kabat) no es un residuo de serina, y es un residuo de lisina (K); y en que (ii) en su extremo C terminal (es decir, ligado al residuo aminoacídico en la posición que es o corresponde a la posición 113 de acuerdo con la numeración de Kabat) está ligado a una secuencia de aminoácidos adicional (es decir, la "prolongación C terminal") que comprende entre 1 y 10 (preferiblemente 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5, y preferiblemente 1, 2 o 3, y mucho más preferiblemente solamente 1 o 2, tal como solamente 1) residuos aminoacídicos que se eligen cada uno independientemente de residuos aminoacídicos adecuados, y preferiblemente se elige cada uno independientemente de aminoácidos de origen natural, y más preferiblemente se elige cada uno independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (sin embargo, como puede observarse de los datos presentados en el documento WO 12/17574, otros residuos aminoacídicos tales como serina, prolina, treonina y/o lisina también pueden usarse como parte de la prolongación C terminal).

En particular, de acuerdo con esto aspecto de la invención, el dominio VH de la invención preferiblemente tiene una secuencia C terminal que es $VTVKS(X)_n$ (SEQ ID NO:21) (o que es una secuencia de aminoácidos que, en las posiciones del motivo VTVKS, tiene una diferencia de aminoácido con la secuencia VTVKS y que aún tiene una lisina (K) en la posición 112), en que (i) los residuos aminoacídicos del motivo VTVKS (o motivo similar a VTVKS) corresponden a las posiciones 109 a 113 del dominio VH de acuerdo con la numeración de Kabat; (ii) n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y (iii) cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I).

Más en particular, de acuerdo con este aspecto de la invención, el dominio VH de la invención puede tener, como su secuencia FW4, una de las secuencias FW4 de las SEQ ID NO 3 a 5 o 7 a 11 (o una secuencia de aminoácidos que tiene no más de tres, preferiblemente no más de dos diferencias de aminoácido con al menos una de las secuencias FW4 de las SEQ ID NO 3 a 5 o 7 a 11, en que el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 112 de la numeración de Kabat es K), en que dicha secuencia FW4 está ligada, en su extremo C terminal, a una prolongación C terminal $(X)_n$, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se

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

Por consiguiente, en este aspecto de la invención, un dominio VH de la invención puede tener, en su extremo C terminal:
a) una de las secuencias de aminoácidos dadas como las SEQ ID NO: 23 a 25 o 27 a 31 en la tabla 3;

Tabla 3: secuencias FW4 con prolongación C terminal

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

en que (i) los residuos aminoacídicos de las secuencias FW4 que preceden la prolongación C terminal $(X)_n$ en las SEQ ID NO: 23 a 40 corresponden a las posiciones de aminoácido de FW4 de un dominio VH (es decir, las posiciones 103 a 113 de acuerdo con la numeración de Kabat); (ii) n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y (iii) cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I); o
b) una secuencia de aminoácidos que tiene no más de tres, preferiblemente no más de dos, diferencias de aminoácido con al menos uno de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 23 a 25 o 27 a 31 (en que dichas diferencias de aminoácido están en las posiciones que corresponden a las posiciones de aminoácido de FW4 de un dominio VH, es decir, en las posiciones 103 a 113 de acuerdo con la numeración de Kabat, excluyendo cualquier diferencia de aminoácido dentro de la prolongación C terminal $(X)_n$), en que: (i) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 112 de la numeración de Kabat es K; (ii) n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y (iii) cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I). De nuevo, además de las características (i) a (iii) mencionadas en el enunciado previo, en dicha secuencia de aminoácidos: (iv) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 103 de la numeración de Kabat es preferiblemente W o R; (v) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 104 de la numeración de Kabat es preferiblemente G; (vi) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 106 de la numeración de Kabat es preferiblemente G; (vii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 107 de la numeración de Kabat es preferiblemente T; (viii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 108 de la numeración de Kabat es preferiblemente Q o L (y en Nanobodies humanizados preferiblemente L); (ix) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 109 de la numeración de Kabat es preferiblemente V; (x) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 110 de la numeración de Kabat es preferiblemente T (o, como alternativa, puede ser K o Q); (xi) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 111 de la numeración de Kabat es preferiblemente V; y se hace referencia de nuevo a la tabla 2 para posibles residuos aminoacídicos que pueden estar presentes en cada posición.

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

a) una secuencia de aminoácidos que es WGQGTQVTVKS$(X)_n$ (SEQ ID NO:23), en que (ii) n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y (iii) cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I); o

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

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

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

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

siendo los aspectos (a), (b), (c), (g), (h), (i), (m) y (n) particularmente preferidos, siendo los aspectos en que n =1 o 2 preferidos y siendo los aspectos en que n = 1 particularmente preferidos.

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

Además, las preferencias que se indican en las páginas 35 a 41 del documento WO 12/175741 para las prolongaciones C terminales usadas de acuerdo con el documento WO 12/175741 (que también son las

prolongaciones C terminales preferidas usadas en los dominios VH de acuerdo con la presente invención) también se aplica a las prolongaciones C terminales usadas en los dominios VH de la invención.

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

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

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

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

En la presente memoria descriptiva:

• el término "Nanobody" es en general como se define en el documento WO 08/020079 o WO 09/138519 y, por tanto, en un aspecto específico en general se refiere a un VHH, un VHH humanizado o un VH camelizado (tal como un VH humano camelizado) o en general un VHH de secuencia optimizada (tal como, por ejemplo, optimizada para la estabilidad química y/o solubilidad, superposición máxima con regiones flanqueantes humanas conocidas y expresión máxima). Se aprecia que los términos Nanobody o Nanobodies son marcas registradas de Ablynx N.V. y, por tanto, también pueden denominarse Nanobody® y/o Nanobodies®);

• el término "ISVD" (o "ISV"), como se usa en este documento en su sentido más amplio, también incluye "productos biológicos basados en ISVD" y, cuando el ISVD es un Nanobody, "productos biológicos basados en Nanobody". Una "producto biológico basado en ISVD" es define en este documento como una proteína, polipéptido u otro fármaco biológico que comprende o consiste esencialmente en al menos uno (tal como uno, dos o tres) ISVD. Asimismo, un "producto biológico basado en Nanobody" se define como una proteína, polipéptido u otro fármaco biológico que comprende o consiste esencialmente en al menos uno (tal como uno, dos o tres) Nanobodies. Como con el término "ISVD", siempre que se use la expresión "producto biológico basado en ISVD", debe entenderse que dicho producto biológico basado en ISVD es preferiblemente un producto biológico basado en Nanobody. Dentro del contexto de la presente invención, tanto un "producto biológico basado en ISVD" como un "producto biológico basado en Nanobody" pueden ser, por ejemplo, una construcción de ISVD o construcción de Nanobody monovalente, bivalente (o multivalente), biespecífica (o multiespecífica), y biparatópica (o "multiparatópica), respectivamente. Además, cualquier producto biológico basado en ISVD o basado en Nanobody puede comprender además, por ejemplo, además del uno o más (tal como uno, dos o tres) ISVD o Nanobodies, opcionalmente uno o más (tal como uno o dos) restos terapéuticos adicionales diferentes y/o uno o más (tal como uno o dos) restos diferentes que influyen en las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas del producto biológico basado en ISVD o basado en Nanobody (tal como su semivida). Ejemplos adecuados de dichos restos terapéuticos u otros adicionales estarán claros para los expertos en la materia y, por ejemplo, en general pueden incluir cualquier proteína terapéuticamente activa,

polipéptido u otro dominio de unión o unidad de unión, así como, por ejemplo, modificaciones tales como las descritas en las páginas 149 a 152 del documento WO 09/138159. Un producto biológico basado en ISVD o producto biológico basado en Nanobody es preferiblemente un producto terapéutico o está destinado para su uso como producto terapéutico (que incluye profilaxis y diagnóstico) y para este propósito preferiblemente contiene al menos un ISVD contra una diana terapéuticamente relevante (tal como, por ejemplo, RANK-L, vWF, IgE, RSV, CXCR4, IL-23 u otras interleucinas, etc.). Para algunos ejemplos específicos, pero no limitantes, de dichos productos biológicos basados en ISVD o basados en Nanobody, se hace referencia a los ejemplos 8 a 18 y también, por ejemplo, a las diversas solicitudes de Ablynx N.V. (tal como, por ejemplo y sin limitación, WO 2004/062551, WO 2006/122825, WO 2008/020079 y WO 2009/068627), así como, por ejemplo (y sin limitación), a solicitudes tales como WO 06/038027, WO 06/059108, WO 07/063308, WO 07/063311, WO 07/066016 y WO 07/085814. Además, como se describe adicionalmente en este documento, un ISVD o Nanobody como se describe en este documento puede estar dirigido contra una proteína sérica (humana) tal como seroalbúmina (humana), y dicho ISVD o Nanobody también puede encontrar usos terapéuticos, en particular en y/o para prolongar la semivida de restos y compuestos terapéuticos (tal como en o para los productos biológicos basados en ISV descritos en este documento). Se hace referencia, por ejemplo, a los documentos WO 2004/041865, WO 2006/122787 y WO 2012/175400, que describen en general el uso de Nanobodies de unión a seroalbúmina para la prolongación de la semivida. Además, en la presente memoria descriptiva, salvo que se mencione explícitamente de otro modo en este documento, todos los términos mencionados en este documento tienen el significado dado en el documento WO 09/138519 (o en la técnica anterior citada en el documento WO 09/138519) o el documento WO 08/020079 (o en la técnica anterior citada en el documento WO 08/020079). Además, cuando un método o técnica no se describe específicamente en este documento, puede realizarse como se describe en el documento WO 09/138519 (o en la técnica anterior citada en el documento WO 09/138519) o el documento WO 08/020079 (o en la técnica anterior citada en el documento WO 08/020079).

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

El término "semivida", como se usa en este documento en relación a un ISVD, Nanobody, producto biológico basado en ISVD, producto biológico basado en Nanobody o cualquier otra secuencia de aminoácidos, compuesto o polipéptido mencionado en este documento puede definirse, en general, como se describe en el párrafo o) en la página 57 del documento WO 08/020079 y como se menciona en el mismo se refiere al tiempo que tarda la concentración sérica de la secuencia de aminoácidos, compuesto o polipéptido en reducirse en un 50 %, *in vivo*, por ejemplo, debido a la degradación de la secuencia o compuesto y/o a la eliminación o secuestro de la secuencia o compuesto por mecanismos naturales. La semivida *in vivo* de una secuencia de aminoácidos, compuesto o polipéptido de la invención puede determinarse de cualquier manera conocida *per se*, tal como mediante análisis farmacocinético. Las técnicas adecuadas estarán claras para los expertos en la materia, y pueden ser, por ejemplo, en general como se describe en el párrafo o) en la página 57 del documento WO 08/020079. Como se menciona también en el párrafo o) en la página 57 del documento WO 08/020079, la semivida puede expresarse usando parámetros tales como t1/2-alfa, t1/2-beta y el área bajo la curva (ABC). A este respecto, debe apreciarse que el término "semivida", como se usa en este documento, en particular se refiere a t1/2-beta o semivida terminal (en que t1/2-alfa y/o el ABC o ambos pueden mantenerse al margen de consideraciones). Se hace referencia, por ejemplo, a la parte experimental a continuación, así como a los manuales convencionales, tales como Kenneth, A *et al.*: Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists y Peters *et al.*, Pharmacokinete analysis: A Practical Approach (1996). También se hace referencia a "Pharmacokinetics", M Gibaldi y D Perron, publicado por Marcel Dekker, 2.ª edición rev. (1982). Asimismo, las expresiones "aumento en la semivida" o "semivida aumentada", como también se definen en el párrafo o) en la página 57 del documento WO 08/020079 y, en particular, se refieren a un aumento en t1/2-beta, con o sin un aumento en t1/2-alfa y/o el ABC o ambos.

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

Essential Immunology, 10.ª Ed. Blackwell Publishing, R.U. (2001); y Janeway *et al*., "Immunobiology" (6.ª Ed.), Garland Science Publishing/Churchill Livingstone, Nueva York (2005), así como a los antecedentes técnicos generales citados en este documento.

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

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

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

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

De acuerdo con un aspecto específico de la invención, los dominios VH de la invención están dirigidos contra una proteína sérica, y en particular una proteína sérica humana. De acuerdo con una diana preferida, cuando un dominio VH de la invención está dirigido contra una proteína sérica, está dirigido contra seroalbúmina y, en particular, seroalbúmina humana. Por tanto, la invención también se refiere a un dominio VH de la invención (como se define en este documento, incluyendo las preferencias definidas para los dominios VH de la invención) que pueden unirse específicamente a una proteína sérica, en particular, una proteína sérica humana, y que preferiblemente pueden unirse específicamente a seroalbúmina, y más preferiblemente a seroalbúmina humana. De nuevo, dicho dominio VH es un ISVD de cadena pesada (como se describe en este documento) y más preferiblemente un Nanobody.

Por ejemplo, un dominio VH de la invención contra seroalbúmina puede ser uno de los Nanobodies contra seroalbúmina (humana) que se describen en el documento WO 2004/041865 y, en particular, en los documentos WO 2006/122787 y WO 2012/175400 (todas solicitudes del solicitante/cesionario), en que el aminoácido en la posición 112 está sustituido con K, y que se proporciona opcionalmente con una prolongación C terminal como se describe en este documento (y también puede contener, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicos mencionadas en este documento, tales como 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 89T, V89T, 89L, V89L, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K y/o T110K; aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 110 a menudo no será necesaria cuando la posición 112 sea K, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T). Además, se prevé que la presente invención también puede aplicarse a otros ISVD de cadena pesada de unión a seroalbúmina, tales como los descritos en los documentos WO 03/035694, WO 04/003019, WO 05/118642, WO 06/059106, WO 08/096158, WO 09/121804, WO 10/108937 o US 2013/0129727, es decir, introduciendo adecuadamente las sustituciones definidas por las reivindicaciones (es decir al menos S112K, y opcionalmente uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones descritas en este documento, tal como L11V) y opcionalmente (y habitualmente preferiblemente como se resume en este documento) añadiendo una prolongación C terminal (como se describe adicionalmente en este documento).

Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de dichos Nanobodies de unión a seroalbúmina de la invención son variantes humanizadas de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787 (llamado "Alb-1" en el documento WO 2006/122787), en que el aminoácido en la posición 112 está sustituido con K (y que se proporciona opcionalmente con una prolongación C terminal como se describe en este documento), tal como las variantes humanizadas de Alb-1 que se dan en las SEQ ID NO: 57 a 64 del documento WO 2006/122787 (en cada caso, con una sustitución S112K, y opcionalmente con una prolongación C terminal) o las variantes humanizadas de Alb-1 que se dan en las SEQ ID NO 3 a 11 del documento WO 2012/175400 (de nuevo, en cada caso, con una sustitución S112K), de las que las SEQ ID NO 3, 4 y 5 pueden contener opcionalmente una prolongación C terminal, y las SEQ ID NO 6 a 11 ya contienen una prolongación C terminal (y, de nuevo, dichas variantes pueden contener uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 89T, V89T, 89L, V89L, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K y/o T110K; aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 110 a menudo no será necesaria cuando la posición 112 sea K, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

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

- la CDR1 es la secuencia de aminoácidos SFGMS (SEQ ID NO:41);
- la CDR2 es la secuencia de aminoácidos SISGSGSDTLYADSVKG (SEQ ID NO:42);
- la CDR3 es la secuencia de aminoácidos GGSLSR (SEQ ID NO:43);
- el residuo aminoacídico en la posición 112 es opcionalmente K;

y en que opcionalmente contiene en su extremo C terminal una prolongación C terminal $(X)_n$ en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo dicho Nanobody también puede contener, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 89T, V89T, 89L, V89L, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K y/o T110K; aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 110 a menudo no será necesaria cuando la posición 112 sea K, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

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

- la CDR1 es la secuencia de aminoácidos SFGMS (SEQ ID NO:41);
- la CDR2 es la secuencia de aminoácidos SISGSGSDTLYADSVKG (SEQ ID NO:42);
- la CDR3 es la secuencia de aminoácidos GGSLSR (SEQ ID NO:43);
- el residuo aminoacídico en la posición 112 es opcionalmente K;

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

independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo dicho Nanobody también puede contener, por ejemplo, uno o más de los otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 89T, V89T, 89L, V89L, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K y/o T110K; aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 110 a menudo no será necesaria cuando la posición 112 sea K, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

En un aspecto particular, la invención se refiere a un Nanobody de la invención (como se define por las reivindicaciones), que puede unirse (y, en particular, se une específicamente) a seroalbúmina (y, en particular, seroalbúmina humana) que tiene al menos un 80 %, preferiblemente al menos un 85 %, más preferiblemente al menos un 90 % tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia con al menos uno de Alb-1 (SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787), Alb-8 (SEQ ID NO: 46 de este documento) y/o Alb-23 (SEQ ID NO:61 de este documento) (teniendo en cuenta tanto las secuencias flanqueantes como las CDR, pero no cualquier prolongación C terminal), en que el residuo aminoacídico en la posición 112 es K, y que opcionalmente contiene en su extremo C terminal una prolongación C terminal $(X)_n$ en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (de nuevo, dicha prolongación C terminal es preferiblemente como se describe adicionalmente en este documento, y de nuevo dicho Nanobody también puede contener, por ejemplo, uno o más de otros residuos aminoacídicos/sustituciones específicas mencionadas en este documento, tales como 11L, L11V, L11K, 14A, P14A, 14P, A14P, 89T, V89T, 89L, V89L, 108L, Q108L, 110Q, T110Q, 110K y/o T110K; aunque habitualmente la presencia de una sustitución adicional en la posición 110 a menudo no será necesaria cuando la posición 112 sea K, en cuyo caso la posición 110 es preferiblemente T). Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

Dicho Nanobody de la invención de nuevo es preferiblemente una variante humanizada de Alb-1 (pero con una sustitución S112K), y más preferiblemente tiene al menos un, en particular dos cualesquiera, y más en particular las tres de las CDR1, CDR2 y/o CDR3 dadas en las SEQ ID NO 41 a 43, respectivamente.

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

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

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

SEQ ID:	Nombre de la secuencia	Aminoácido en la posición 112	Prolongación C terminal	Secuencia
46	Alb-11 (WO 06/122787)	S (referencia)	*[ninguna]*	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVSS
47	Alb-11 + 112K	K	*[ninguna]*	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVKS
48	Alb-11 + 112K + A	K	A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVKSA
49	Alb-11 + 112K + AA	K	AA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVKSAA
50	Alb-11 + 112K + AAA	K	AAA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVKSAAA
51	Alb-11 + 112K + G	K	G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVKSG
52	Alb-11 + 112K + GG	K	GG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVKSGG
53	Alb-11 + 112K + GGG	K	GGG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVKSGGG
54	Alb-11 + 112Q	C	[ninguna]	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVQS

(continuación)

55	Alb-11 + 112Q + A	C	A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVQSA
56	Alb-11 + 112Q + AA	C	AA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVQSAA
57	Alb-11 + 112Q + AAA	C	AAA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVQSAAA
58	Alb-11 + 112Q + G	C	G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVQSG
59	Alb-11 + 112Q + GG	C	GG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVQSGG
60	Alb-11 + 112Q + GGG	C	GGG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVQSGGG
61	Alb-23 (WO 12/175400)	S (referencia)	[ninguna]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVSS
62	Alb-23 + 112K	K	[ninguna]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVKS
63	Alb-23 + 112K +A	K	A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVKSA

(continuación)

64	Alb-23 + 112K +AA	K	AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVKSAA
65	Alb-23 + 112K +AAA	K	AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVKSAAA
66	Alb-23 + 112K +G	K	G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVKSG
67	Alb-23 + 112K +GG	K	GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVKSGG
68	Alb-23 + 112K +GGG	K	GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVKSGGG
69	Alb-23 + 112Q	C	[ninguna]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVQS
70	Alb-23 + 112Q +A	C	A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVQSA
71	Alb-23 + 112Q +AA	C	AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVQSAA
72	Alb-23 + 112Q +AAA	C	AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVQSAAA
73	Alb-23 + 112Q +G	C	G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVQSG

(continuación)

74	Alb-23 + 112Q +GG	C	GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVQSGG
75	Alb-23 + 112Q +GGG	C	GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS QGTLVTVQSGGG

En otro aspecto, la invención se refiere a un ISVD, y más en particular un Nanobody, que tiene:
a) una secuencia FW4 que es una de las siguientes secuencias FW4 de las SEQ ID NO: 99 o 103:

Tabla 5: secuencias FW4

SSQGTLVTVKS (SEQ ID NO:99)
SSQGTLVTVQS (SEQ ID NO:100)
SSQGTLVKVSS (SEQ ID NO:101)
SSQGTLVQVSS (SEQ ID NO:102)
SSQGTLVTVKS$(X)_n$ (SEQ ID NO:103)
SSQGTLVTVQS$(X)_n$ (SEQ ID NO:104)
SSQGTLVKVSS$(X)_n$ (SEQ ID NO:105)
SSQGTLVQVSS$(X)_n$ (SEQ ID NO:106)

en que (i) los residuos aminoacídicos de las secuencias FW4 que preceden la prolongación C terminal $(X)_n$ en las SEQ ID NO: 103 a 106 corresponden a las posiciones de aminoácido de FW4 de un dominio VH (es decir, las posiciones 103 a 113 de acuerdo con la numeración de Kabat); (ii) n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y (iii) cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I); o
c) una secuencia de aminoácidos que tiene no más de tres, preferiblemente no más de dos, diferencias de aminoácido con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 99 o 103 (en que dichas diferencias de aminoácido están en las posiciones que corresponden a las posiciones de aminoácido de FW4 de un dominio VH, es decir, en las posiciones 103 a 113 de acuerdo con la numeración de Kabat, excluyendo cualquier diferencia de aminoácido dentro de la prolongación C terminal $(X)_n$), en que: (i) cuando el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 112 de la numeración de Kabat es K, dichas diferencias de aminoácido están en otra posición de aminoácido distinta de 112, y el residuo aminoacídico en la posición 89 del dominio VH se elige preferiblemente de V, T o L (y es mucho más preferiblemente V); (ii) n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y (iii) cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I). De nuevo, además de las características (i) a (iii) mencionadas en el enunciado previo, en dicha secuencia de aminoácidos: (iv) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 103 de la numeración de Kabat es preferiblemente S; (v) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 104 de la numeración de Kabat es preferiblemente S; (vi) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 106 de la numeración de Kabat es preferiblemente G; (vii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 107 de la numeración de Kabat es preferiblemente T; (viii) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 108 de la numeración de Kabat es preferiblemente Q o L (y en Nanobodies humanizados preferiblemente L); (ix) el residuo aminoacídico en la posición correspondiente a la posición 109 de la numeración de Kabat es preferiblemente V; y se hace referencia de nuevo a la tabla 2 para posibles residuos aminoacídicos que pueden estar presentes en cada posición.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

De nuevo, en los dominios VH de la invención como se define por las reivindicaciones, los residuos aminoacídicos en las posiciones que no se definen explícitamente en este documento pueden ser cualquier residuo aminoacídico que sea adecuado en dicha posición para los dominios VH y, en particular, para ISVD y, más en particular, para Nanobodies (incluyendo dominios VHH humanizados). Se hace referencia de nuevo a la técnica anterior citada en este documento, tal como, por ejemplo, las tablas A-3 y A-5 a A-8 del documento WO 08/020079. Preferiblemente, en cada caso, el residuo aminoacídico en la posición 11 es L o V, y más preferiblemente V. Además: (i) la posición 41 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 41 y puede ser (o elegirse de), en particular, prolina (P), serina (S), treonina (T), alanina (A) o leucina (L), que son algunos de los residuos aminoacídicos que aparecen más frecuentemente en esta posición en seres humanos o llamas, y puede ser, más en particular, prolina (P) o alanina (A); y/o (ii) la posición 42 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-6 del documento WO 08/020079 para la posición 42 y puede ser (o elegirse de), en particular, glicina (G) o ácido glutámico (E); y/o (iii) la posición 87 puede ser, por ejemplo, uno de los residuos aminoacídicos (es decir, residuos de VH3 humano y/o residuos de VHH de camélido) mencionados en la tabla A-7 del documento WO 08/020079 para la posición 87 y puede ser (o elegirse de), en particular, treonina (T) o alanina (A).

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

La solicitud también se refiere a proteínas, polipéptidos, construcciones, compuestos u otras entidades químicas que comprenden al menos un dominio VH de la invención.

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

Sin embargo, los dominios VH de la invención son ISVD y los compuestos descritos en este documento son proteínas, polipéptidos, construcciones, compuestos u otras entidades químicas que comprenden o consisten esencialmente en al menos un ISVD de la invención y opcionalmente una o más secuencias de aminoácidos, restos, dominios de unión o unidades de unión adicionales (adecuadamente ligados entre sí, opcionalmente mediante uno o más conectores). En particular, dichos compuestos pueden comprender o consistir esencialmente en uno o más ISVD, de los que al menos uno de ellos es un ISVD de la invención. Dicho compuesto puede tener, en particular, un ISVD de la invención en su extremo C terminal, en cuyo caso el ISVD de la invención también tiene preferiblemente una prolongación C terminal como se describe en este documento. Además, si dicho compuesto contiene dos o más ISVD, dos o esencialmente todos los ISVD presentes pueden ser ISVD de la invención (es decir, teniendo cada uno al menos los siguientes residuos aminoacídicos/sustitución: 112K; y opcionalmente una o más de las sustituciones adicionales mencionadas en este documento para los ISVD de la invención, tales como L11V). Además, en dicho compuesto, el ISVD de la invención es preferiblemente un Nanobody de la invención, y todos o esencialmente todos los ISVD presentes en el compuesto pueden ser (y preferiblemente son) Nanobodies (y, en particular, Nanobodies de la invención, es decir, teniendo cada uno al menos los siguientes residuos aminoacídicos/sustitución: 112K; y opcionalmente una o más de las sustituciones adicionales mencionadas en este documento para los Nanobodies de la invención, tales como L11V). Ejemplos de dichos compuestos estarán claros para los expertos en la materia basándose en la divulgación adicional de este documento.

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

Por ejemplo, dicho compuesto que contiene dos o más ISVD (de los que al menos uno de ellos es un ISVD de la invención) puede ser una construcción bivalente, trivalente, tetravalente o pentavalente, y/o puede ser una construcción monoespecífica, biespecífica, triespecífica, y/o puede ser una construcción biparatópica o triparatópica. Se hace referencia, de nuevo, a la técnica anterior sobre productos biológicos basados en ISVD y basados en Nanobody citados en este documento. Además, dicho compuesto puede haberse provisto de una semivida aumentada por funcionalización y/o incluyendo en la construcción un resto o unidad de unión que aumente la semivida de la construcción. Ejemplos de dicha funcionalización, restos o unidades de unión estarán claros para los expertos en la materia y pueden ser, por ejemplo, como se describe en este documento y, por ejemplo, pueden incluir pegilación, fusión a seroalbúmina o fusión a un péptido o unidad de unión que pueda unirse a una proteína sérica tal como seroalbúmina. Dicho péptido de unión o dominio de unión a seroalbúmina puede ser cualquier péptido de unión o dominio de unión a seroalbúmina adecuado que pueda aumentar la semivida de la construcción (en comparación con la misma construcción sin el péptido de unión o dominio de unión a seroalbúmina), y puede ser, en particular, péptidos de unión a seroalbúmina como se describe en el documento WO 2008/068280 del solicitante (y, en particular, el documento WO 2009/127691), o un ISV de unión a seroalbúmina (tal como un Nanobody de unión a seroalbúmina; por ejemplo, Alb-1 o una versión humanizada de Alb-1 tal como Alb-8, para el que se hace referencia, por ejemplo, al documento WO 06/122787), o un ISVD de la invención que está dirigido contra una proteína sérica (humana) tal como seroalbúmina (humana) (como se describe adicionalmente en este documento). En general, cualquier compuesto de la invención con semivida aumentada tendrá preferiblemente una semivida (como se define en este documento) en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días.

Cuando el compuesto comprende al menos un (y preferiblemente un) ISVD de la invención (y, en particular, Nanobody de la invención) que está dirigido contra una proteína sérica (humana) y, en particular, contra seroalbúmina (humana), el compuesto habitualmente contendrá además una o más secuencias de aminoácidos terapéuticamente activas distintas, restos, dominios de unión o unidades de unión (es decir, dirigidas contra una diana terapéuticamente relevante, ruta o mecanismo), y el ISVD de la invención funcionará prolongando la semivida del mismo (y del compuesto completo). De nuevo, dicho uno o más restos terapéuticamente activos adicionales son preferiblemente ISVD (y más preferiblemente Nanobodies), y también pueden ser ISVD de la invención (y más preferiblemente Nanobodies de la invención). En dichos compuestos, el ISVD de la invención que está dirigido contra seroalbúmina humana de nuevo puede estar presente en/formar el extremo C terminal del compuesto, y en ese caso puede comprender (y preferiblemente comprende) una prolongación C terminal como se describe en este documento. Cuando un compuesto contiene un ISVD de la invención que está dirigido contra seroalbúmina (humana), dicho compuesto preferiblemente tiene una semivida (como se define en este documento) de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días en el sujeto

humano al que se administra/se ha administrado el mismo. Algunos ejemplos no limitantes de ISVD de la invención contra seroalbúmina humana que pueden usarse para este propósito son como se describe adicionalmente en este documento.

En un aspecto, todos los ISVD o Nanobodies presentes en dicho compuesto son ISVD de la invención (lo que significa que tienen los residuos aminoacídicos/sustituciones que son características de los dominios VH de la invención como se define por las reivindicaciones, es decir, al menos 112K). Cuando todos los ISVD en el compuesto son ISVD como se describe en este documento, pueden tener las mismas sustituciones (por ejemplo, todos tienen una sustitución S112K) o diferentes sustituciones (por ejemplo, uno puede tener una sustitución S112K, y otro puede tener una mutación V89L en combinación con T110K o T110Q). Además, habitualmente solo el ISVD en el extremo C terminal del compuesto tendrá una prolongación C terminal (ya que los otros probablemente se ligarán en su extremo C terminal a otro ISVD presente en el compuesto).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A título ilustrativo, la solicitud también se refiere a una composición que comprende al menos un dominio VH de la invención, compuesto descrito en este documento o ácido nucleico que codifica cualquiera de los mismos.

A título ilustrativo, la solicitud se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un ISV (y preferiblemente un ISV terapéutico) o una proteína o polipéptido que comprende al menos un ISV (y preferiblemente al menos un ISV terapéutico), en la que dicho ISV, proteína o polipéptido es como se describe adicionalmente en este documento (es decir, un ISV, proteína o polipéptido de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en este documento, y en particular de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en las páginas precedentes; y más en particular un ISV, proteína o polipéptido que tiene un extremo/secuencia C terminal que es de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos en este documento), y al menos un vehículo, diluyente o excipiente adecuado

(es decir, adecuado para uso farmacéutico), y opcionalmente una o más sustancias activas adicionales. Dichas composiciones, vehículos, diluyentes o excipientes pueden ser, por ejemplo, como se describe en el documento WO 08/020079 para composiciones farmacéuticas que comprenden un Nanobody o una proteína o polipéptido que comprende al menos un Nanobody (y como ya se mencionó, de acuerdo con la presente invención, el ISV también es preferiblemente un Nanobody).

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

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

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

Con respecto a lo anterior, estará claro que el uso terapéutico de los ISV, proteínas y polipéptidos descritos en este documento es un aspecto ilustrativo muy importante de la divulgación, ya que dicho uso terapéutico (o el desarrollo clínico de dichos ISV, proteínas y polipéptidos para dicho uso terapéutico) puede implicar el uso de ensayos de ADA para determinar si dicho ISV, proteína o polipéptido es inmunógeno (es decir, puede dar lugar a ADA cuando se administra a un sujeto humano). A este respecto, también estará claro que las cuestiones acerca de posible inmunogenia tendrá que abordarse, en particular, cuando un producto terapéutico se usa durante periodos más largos de tiempo (por ejemplo, durante semanas, meses o años), y/o tiene una semivida (preferiblemente expresada como t1/2-beta) en un sujeto humano de al menos 3 días, tal como al menos una semana, y hasta 10 días o más.

Por tanto, de acuerdo con un aspecto ilustrativo específico, la solicitud se refiere a un ISV, proteína, polipéptido, compuesto o molécula como se describe en este documento (o composición farmacéutica del mismo) que está destinado para el tratamiento de una enfermedad crónica en un ser humano, y/o dicho ISV, proteína, polipéptido como se describe en este documento está destinado a estar presente en la circulación del sujeto (es decir, a niveles farmacológicamente activos) al que se administra (es decir, a una dosis terapéuticamente activa) durante al menos un periodo de una semana, preferiblemente al menos dos semanas, tal como al menos un mes; y/o dicho ISV, proteína, polipéptido como se describe en este documento es tal que tiene una semivida (preferiblemente expresada como t1/2-beta) en un sujeto humano de al menos 3 días, tal como al menos una semana, y hasta 10 días o más; y/o dicho ISV, proteína, polipéptido o composición farmacéutica como se describe en este documento está destinado a administrarse a un ser humano como dos o más dosis que se administran durante un periodo de al menos 3 días, tal como al menos una semana, por ejemplo, al menos dos semanas o al menos un mes, o incluso más tiempo (es decir, al menos 3 meses, al menos 6 meses o al menos un año), o incluso administrarse de forma crónica.

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

puede averiguarse fácilmente ensayando muestras obtenidas de la población de pacientes pertinente para la presencia de dichos anticuerpos preexistentes, esencialmente de manera análoga a los ensayos realizados en muestras de pacientes con SLE en la parte experimental a continuación).

Por tanto, de acuerdo con un aspecto ilustrativo específico, la solicitud se refiere a un ISV, proteína, polipéptido, compuesto o molécula como se describe en este documento (o una composición farmacéutica del mismo) que está destinado para su administración a un sujeto humano cuya sangre contiene anticuerpos preexistentes que pueden unirse a la región C terminal expuesta de un dominio VH incluso cuando dicho dominio VH contiene una prolongación C terminal como se describe en este documento (o cuando el extremo C terminal del dominio VH está ligado a otra proteína o polipéptido, tal como otro ISV, opcionalmente mediante un conector adecuado).

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

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

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

En un aspecto adicional, los ISVD de la invención o compuestos (como se describe en este documento) están dirigidos al canal de iones Kv1.3. Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes de dichos ISVD o compuestos se dan en el ejemplo 7. Los dominios VH contra Kv1.3 descritos en dicho ejemplo forman aspectos adicionales de la presente invención, siempre que el residuo aminoacídico en la posición 112 sea K.

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

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

En aspectos adicionales, la invención se refiere a colecciones (sintéticas) de secuencias del dominio variable de inmunoglobulina que son como se define por las reivindicaciones (es decir, que contienen los residuos

aminoacídicos/mutaciones/sustituciones como se describe en este documento). Dichas colecciones habitualmente contendrán al menos 100 secuencias diferentes, tal como al menos 1000 secuencias diferentes, en particular, más de 10^5 secuencias diferentes, más en particular más de 10^6, tal como de 10^8 a 10^{10} o más secuencias diferentes (lo que significa, en su sentido más amplio, con al menos una diferencia de aminoácido entre las secuencias), habitualmente todas con (esencialmente) las mismas secuencias flanqueantes (conteniendo dichas secuencias flanqueantes los residuos aminoacídicos/mutaciones indicadas en este documento) y diferentes CDR (lo que significa que cada secuencia de la colección tiene al menos "una diferencia de aminoácido" en al menos una de sus CDR en comparación con las otras secuencias de la colección).

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

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

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

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

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

En un aspecto, dicha colección de la invención es una colección de ISVD de la invención (como se define por las reivindicaciones, incluyendo una colección de ácidos nucleicos adecuados que codifican dichos ISVD) en que:

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

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

En otro aspecto, dicha colección de la invención es una colección de ISVD de la invención (como se define por las reivindicaciones, incluyendo una colección de ácidos nucleicos adecuados que codifican dichos ISVD) en que:

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

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

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

La invención se describirá ahora adicionalmente mediante los siguientes aspectos, ejemplos y figuras preferidos, no limitantes. Los ISVD de cadena pesada descritos en los ejemplos y figuras, en que el residuo aminoacídico en la posición 112 de acuerdo con Kabat es K son ISVD de cadena pesada de la invención. Los ISVD que no tienen una K en la posición 112 de acuerdo con Kabat están presentes sólo a título lustrativo.

- La figura 1 es una tabla que enumera algunas de las posiciones aminoacídicas que se mencionarán específicamente en este documento y su numeración de acuerdo con algunos sistemas de numeración alternativos (tales como Aho e IMGT);
- la figura 2 enumera las secuencias mencionadas en este documento;
- la figura 3 es un diagrama que muestra los datos puntuales obtenidos en el ejemplo 4 cuando se ensayaban 96 muestras de suero para la unión de un Nanobody representativo con una mutación S112K (referencia A + S112K + alanina C terminal, indicado como (2) en la figura 3), en comparación con un Nanobody de referencia sin una mutación S112K (referencia A, SEQ ID NO: 44, indicado como (1) en la figura 3);
- la figura 4 es un diagrama que muestras los datos puntuales obtenidos en el ejemplo 4 cuando se ensayaban 129 muestras de suero para la unión de un Nanobody representativo con una mutación V89T (referencia A + L11V + V89T + alanina C terminal, indicado como (2) en la figura 4), en comparación con un Nanobody de referencia sin una mutación V89T (referencia A, SEQ ID NO: 44, indicado como (1) en la figura 4);
- la figura 5 es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 5 cuando se ensayaban 100 muestras de suero para la unión de Nanobodies representativos con mutaciones V89L, T110K y/o T110Q (referencia A + L11V + V89L + Ala C terminal, indicado como (2) en la figura 5; referencia A + L11V + V89L + T110K + Ala C terminal, indicado como (3) en la figura 5; referencia A + L11V + V89L + T110Q + Ala C terminal, indicado como (4) en la figura (5) y referencia A + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal, indicado como (5) en la figura 5), en comparación con un Nanobody de referencia sin ninguna de estas mutaciones (referencia A, SEQ ID NO: 44, indicado como (1) en la figura 5).
- La figura 6 es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 6 cuando se ensayaban 98 muestras de suero obtenidas de voluntarios sanos para la unión a construcciones de Nanobody trivalentes representativas. Cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 98 muestras de suero. Leyenda: (1) = referencia X (Nanobody A-35GS-Nanobody A-35GS-Nanobody B); (2) = referencia X + Ala C terminal; (3) = referencia X + L11V + V89L + Ala C terminal; (4) = referencia X + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal; (5) = referencia X + L11V + V89L + T110K + Ala C terminal; (6) = referencia X + L11V + V89L + T110Q + Ala C terminal.
- La figura 7 es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 6 cuando se ensayaban 30 muestras de suero obtenidas de voluntarios sanos (muestras seleccionadas por los altos valores de anticuerpos preexistentes o la presencia de anticuerpos preexistentes con alto grado de unión incluso en presencia de una prolongación de alanina C terminal) para la unión a construcciones de Nanobody trivalentes representativas. Cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 30 muestras de suero. Leyenda: (1) = referencia X + Ala C terminal; (2) = referencia X + L11V + V89L + Ala C terminal; (3) = referencia X + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal; (4) = referencia X + L11V + V89L + T110K + Ala C terminal.
- La figura 8 es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 6 cuando se ensayaban 98 muestras de suero obtenidas de voluntarios sanos para la unión a construcciones de Nanobody bivalentes representativas. Cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 30 muestras de suero. Leyenda: (1) = referencia Y (Nanobody A-35GS-Nanobody B); (2) = referencia Y + Ala C terminal; (3) = referencia Y + L11V + V89L + Ala C terminal; (4) = referencia Y + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal; (5) = referencia Y + L11V + V89L + T110K + Ala C terminal; (6) = referencia Y + L11V + V89L + T110Q + Ala C terminal;

• las figuras 9A y 9B muestran ejemplos preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies monovalentes (figura 9A) y compuestos de semivida prolongada biespecíficos trivalentes (figura 9B) contra el canal de iones Kv1.3; y la figura 9C enumera algunas CDR preferidas (clasificación de acuerdo con Kabat y Abm, respectivamente) para ISVD contra Kv1.3.
• La figura 10 es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 7 cuando se ensayaban 47 muestras de suero de sujetos humanos diabéticos para la unión a compuestos de semivida prolongada biespecíficos trivalentes representativos contra Kv1.3. Cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 47 muestras de suero. Las SEQ ID NO se refieren a las secuencias pertinentes enumeradas en la figura 9;
• la figura 11 es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 7 cuando se ensayaban 90 muestras de suero de voluntarios sanos para la unión a compuestos de semivida prolongada biespecíficos trivalentes representativos contra Kv1.3. Cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 47 muestras de suero. Las SEQ ID NO se refieren a las secuencias pertinentes enumeradas en la figura 9.
• Las figuras 12A y 12B enumeran las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de Nanobodies contra IL-23 que se basan en las secuencias de referencia indicadas. Véase también el ejemplo 8;
• la figura 13 enumera las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de Nanobodies contra OX40-L que se basan en la secuencia de referencia indicada. Véase también el ejemplo 9;
• la figura 14 enumera las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de Nanobodies contra IgE que se basan en la secuencia de referencia indicada. Véase también el ejemplo 10;
• las figuras 15A y 15B enumeran las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de Nanobodies contra CXCR-4 que se basan en las secuencias de referencia indicadas. Véase también el ejemplo 11;
• las figuras 16A y 16B enumeran las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de Nanobodies contra HER-3 que se basan en las secuencias de referencia indicadas. Véase también el ejemplo 12;
• las figuras 17A y 17B enumeran las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de Nanobodies contra TNF que se basan en las secuencias de referencia indicadas. Véanse también los ejemplos 13 y 14;
• las figuras 18A y 18B enumeran las CDR y las secuencias de aminoácidos de ejemplos no limitantes de Nanobodies contra c-Met que se basan en las secuencias de referencia indicadas. Véase también el ejemplo 15;
• la figura 19 enumera las CDR y las secuencias de aminoácidos de ejemplos no limitantes de Nanobodies contra RANK-L que se basan en la secuencia de referencia indicada. Véase también el ejemplo 16;
• las figuras 20A a 20C enumeran las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de Nanobodies contra CXCR-7 que se basan en las secuencias de referencia indicadas. Véase también el ejemplo 17;
• las figuras 21A y 21B enumeran las CDR y las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de Nanobodies contra A-beta que se basan en las secuencias de referencia indicadas. Véase también el ejemplo 18;
• la figura 22 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de compuestos contra IL-23;
• la figura 23 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de compuestos contra OX40-L;
• la figura 24 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de compuestos de la invención contra IgE;
• la figura 25 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de compuestos contra CXCR-4;
• la figura 26 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de compuestos contra HER-3;
• la figura 27 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de compuestos contra TNF;
• las figuras 28A y 28B proporcionan las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de compuestos contra c-Met;
• la figura 29 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de compuestos contra RANK-L;
• la figura 30 proporciona las secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos no limitantes de compuestos contra A-beta;
• la figura 31A es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 19 cuando se ensayaban 92 muestras de suero de voluntarios sanos para la unión a compuestos de semivida prolongada biespecíficos trivalentes representativos contra A-beta. Cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 92 muestras de suero. Los números de referencia son como se enumeran en la tabla CC-1. Asimismo, la figura 31B es un diagrama que muestra datos puntuales obtenidos en el ejemplo 19 cuando se ensayaban 92 muestras de suero obtenidas de voluntarios sanos para la unión a los Nanobodies C terminales (monovalentes) que están presentes en las construcciones ensayadas en la figura 31A. Cada punto representa un dato puntual recogido por ensayo de la construcción indicada contra una de las 92 muestras de suero. Los números de referencia son como se enumeran en la tabla CC-2.

Parte experimental

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

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

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

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

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

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

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

	sueros de RA						**sueros de seres humanos sanos**							
Promedio de unión sobre la referencia A (UR)														
Referencia A	75	96	44	11	117	141	242	81	121	179	93	92	91	92
Inhibición en comparación con el promedio de unión sobre la referencia A (%)														
Referencia A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Referencia B	70	90	100	88	84	97	53	78	83	93	93	81	86	86
Referencia A (S112E)	51	67	63	65	66	84	31	82	72	59	73	100	74	70
Referencia A (S112F)	75	51	85	100	79	39	56	86	69	60	78	93	76	79
Referencia A (S112K)	**88**	**88**	**94**	**100**	**94**	**100**	**86**	**93**	**87**	**87**	**95**	**100**	**84**	**91**
Referencia A (S112L)	69	45	63	54	50	81	37	74	59	42	75	97	68	83

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Como se describe en este documento, las muestras obtenidas de determinados pacientes con SLE parecen contener anticuerpos/factores preexistentes que pueden unirse al extremo C terminal expuesto de un dominio VH, incluso cuando está presente una prolongación C terminal. Se investigó si una mutación V89T podía reducir o

evitar/eliminar dicha unión, con o sin la presencia de una prolongación C terminal. Los resultados también se muestran en las tablas C y E a continuación.

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

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

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

			Mutación o mutaciones			Muestras obtenidas de pacientes con SLE					Muestra obtenida de voluntario sano
	L11K	L11V	V89T	S112K	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	004-030-ABL-02
Promedio de unión a referencia A											
Promedio de unión para referencia A						38	66	30	41	45	175
Inhibición comparada con el promedio de unión a referencia A capturada en HSA (%)											
Referencia A + V89T, sin prolongación C terminal		x	x			100	98	100	100	98	9
Referencia A + V89T + alanina C terminal		x	x		x	97	98	100	98	100	100
Referencia A + S112K, sin prolongación C terminal	X			x		100	100	100	100	98	100
Referencia A + S112K + alanina C terminal (*)	X			x	x	100	100	100	99	99	100
(*) Nota: este Nanobody también se usó para generar los datos mostrados en la figura 3 y la tabla F (véase a continuación)											

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

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

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

	Mutación o mutaciones					Muestras obtenidas de pacientes con SLE					Muestra obtenida de voluntario sano
	L11V	V89L	V89T	S112K	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	004-030-ABL-02
Promedio de unión a referencia A											
Referencia A						28	44	26	33	30	151
Inhibición comparada con el promedio de unión a referencia A capturada en HSA (%)											
Referencia A + V89L, sin prolongación C terminal		x				77	64	53	63	41	35
Referencia A + V89L + alanina C terminal		x			x	35	27	63	42	46	83
Referencia A + V89T, sin prolongación C terminal			x			68	12	84	100	71	11
Referencia A + V89T + alanina C terminal			x		x	46	35	71	100	97	99
Referencia A + V89T + L11V, sin prolongación C terminal	x		x			100	97	100	100	100	16
Referencia A + V89T + L11V + alanina C terminal (*)	x		x		x	100	100	100	100	100	67
Referencia A + S112K + V89L, sin prolongación C terminal		x		x		100	100	100	100	100	85
Referencia A + S112K + V89L + alanina C terminal		x		x	x	100	100	100	100	100	100
Referencia A + S112K + L11V, sin prolongación C terminal	x			x		100	100	100	100	100	64
Referencia A + S112K + L11V + alanina C terminal	x			x	x	100	100	100	100	100	100
(*) Nota: este Nanobody también se usó para generar los datos mostrados en la figura 4 y tabla G (véase a continuación)											

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

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

En la figura 3, un Nanobody con una mutación S112K (referencia A + S112K + alanina C terminal, véase la tabla C anterior) se comparó con un Nanobody de referencia (referencia A; SEQ ID N0:44). El Nanobody con la mutación S112K y la referencia A se ensayaron ambos contra cada una de las muestras de suero, y se determinó el nivel de unión a los 125 segundos (UR). Los datos entonces se representaron en la figura 3, representando cada punto la unión medida en una muestra para la referencia A (indicado como (1) en la figura 3) o para la mutación S112K (indicado como (2) en la figura 3). La línea de puntos indica un nivel de unión medido de 20 UR.

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

Como puede observarse de los datos representados en la figura 3 y como se muestra en la tabla F, para la referencia A, más de la mutad de las 96 muestras ensayadas dieron un nivel de unión de más de 20 UR (en algunos casos, tan alto como 150-200 UR), lo que indica que los anticuerpos preexistentes presentes en la muestra se estaban uniendo a la referencia A. Por comparación, para el mutante S112K, ninguna muestra dio un nivel de unión de más de 20 UR (y la mayoría de menos de 10 UR), lo que indica que la mutación S122K podía esencialmente reducir/evitar la unión de los anticuerpos preexistentes en la totalidad de 96 muestras ensayadas.

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

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

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

Tabla G: ensayo de mutantes de Nanobody con mutaciones V89T contra 129 muestras de suero.

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

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

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

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

	Mutación o mutaciones					Muestras obtenidas de pacientes con SLE					Muestra de voluntario sano
	L11V	V89L	T110K	T110Q	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	004-030-ABL-02
Promedio de unión a referencia A											
Referencia A						28	44	26	33	30	151
Inhibición comparada con el promedio de unión a referencia A capturada en HSA (%)											
Referencia A + V89L, sin prolongación C terminal		x				77	64	53	63	41	35
Referencia A + V89L + alanina C terminal		x			x	35	27	63	42	46	83
Referencia A + L11V + V89L, sin prolongación C terminal	x	x				100	100	8	95	100	29
Referencia A + L11V + V89L + alanina C terminal (*)	x	x			x	94	70	100	78	100	89
Referencia A + V89L + T110K, sin prolongación C terminal		x	x			100	77	100	100	100	65
Referencia A + V89L + T110K, alanina C terminal		x	x		x	96	70	100	100	100	100
Referencia A + L11V + T110K, sin prolongación C terminal	x		x			100	0	100	100	100	43
Referencia A + L11V + T110K + alanina C terminal	x		x		x	96	0	100	100	100	99
(*) Este Nanobody también se usó en la generación de los datos mostrados en la figura 5 y tabla J											

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

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

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

Los Nanobodies ensayados fueron (los números corresponden a la numeración usada en la figura 5): (1) referencia A; (2) referencia A + L11V + V89L + Ala C terminal; (3) referencia A + L11V + V89L + T110K + Ala C terminal; (4) referencia A + L11V + V89L + T110Q + Ala C terminal; (5) referencia A + L11V + T87A + V89L + Ala C terminal. Los resultados se muestran en la figura 5 y la tabla I.

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

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

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

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

Se prepararon construcciones multivalentes basadas en los siguientes Nanobodies:
Nanobody A (dirigido contra una diana terapéutica):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAIT
RSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCAASAI
GSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:92)

Nanobody B (dirigido contra seroalbúmina):

EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG
SGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS
QGTLVTVSS (SEQ ID NO:93)

Nanobody C (dirigido contra una diana terapéutica):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITG
GSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDT
WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:94)

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

Tabla K: construcciones multivalentes ensayadas

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

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

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

Las construcciones representativas ensayadas se enumeran en las tablas L (construcciones trivalentes) y M (construcciones bivalentes), y los resultados se muestran en las figuras 6-8 y las tablas N-Q. Las construcciones trivalentes ensayadas se derivaron de la construcción de referencia Nanobody A-35GS-Nanobody A-35GS-Nanobody B ("referencia X") y las construcciones bivalentes se derivaron de la construcción de referencia Nanobody A-35GS-Nanobody B ("referencia Y"). Todas las construcciones (excepto las construcciones de referencia) tenían, cuando se indica, un residuo de alanina C terminal así como, en cada uno de los elementos básicos "Nanobody A" y "Nanobody B", las mutaciones indicadas.

Tabla L: Construcciones trivalentes ensayadas

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

Tabla M: Construcciones bivalentes ensayadas

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabla Q: Ensayado de construcciones trivalentes representativas contra muestras de suero obtenidas de pacientes con SLE

Las construcciones tenían, cuando se indica, un residuo de alanina C terminal, así como, en cada uno de los elementos básicos, las mutaciones indicadas.	Mutación o mutaciones						Muestras obtenidas de pacientes con SLE					Muestra obtenida de voluntario sano
	L11V	T87A	V89L	T110Q	T110K	114A	SLE25	SLE37	SLE39	SLE41	NB13025-14	004-030-ABL-02
Promedio de unión a [referencia X + Ala C terminal]												
Referencia X + alanina C terminal							142	194	126	108	102	27
Inhibición comparada con el promedio de unión a [referencia X + Ala C terminal] capturada en HSA (%)												
Referencia X + L11V + V89L + alanina C terminal	x		x			x	100	95	100	88	100	0
Referencia X + L11V + V89L + T110K + alanina C terminal	x		x	x		x	100	76	100	100	100	100
Referencia X + L11V + 87A + V89L + alanina C terminal	x	x	x			x	100	100	100	100	97	100

Ejemplo 7: Nanobodies y construcciones de Nanobody contra el canal de iones Kv1.3

En un aspecto específico, los ISVD de la invención y más en particular los Nanobodies de la invención y compuestos pueden estar dirigidos contra el canal de iones Kv.1.3.

La solicitud provisional de Estados Unidos en trámite junto con la presente USSN 62/014 023 (título: *"Kv1.3 binding immunoglobulins";* cesionario: Ablynx N.V.; fecha de presentación: 18 de junio de 2014), así como la solicitud provisional de Estados Unidos presentada posteriormente del mismo título presentada el 16 de marzo de 2015 (cesionario: Ablynx N.V.) *inter alia* describen dominios variables individuales de inmunoglobulina (y, en particular, Nanobodies) que están dirigidos contra el canal de iones abierto por voltaje selectivo de potasio KvI.3, así como proteínas, polipéptidos y otras construcciones basadas en Nanobody que comprenden al menos uno de dicho Nanobody contra Kv1.3.

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

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

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra Kv1.3 con K en la posición 112 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

En un aspecto particular, la presente invención se refiere a un ISVD de cadena pesada que está dirigido contra Kv1.3, en que (i) la posición 112 es K. En particular, en dichos ISVD contra Kv1.3:

- el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
- el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
- el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

de modo que (i) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (ii) la posición 89 es T; o (iii) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (iv) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (iv).

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

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

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

- en un ISVD de la invención: (i) la CDR1 (de acuerdo con Kabat) es la secuencia de la SEQ ID NO:166 o una secuencia de aminoácidos que tiene una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO:166; (ii) la CDR2 (de acuerdo con Kabat) es la secuencia de la SEQ ID NO:167 o una secuencia de aminoácidos que tiene una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO:167; y (iii) la CDR3 (de acuerdo con Kabat) es la secuencia de la SEQ ID NO:168 o una secuencia de aminoácidos que tiene una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO:168; e incluso más preferiblemente: (i) la CDR1 (de acuerdo con Kabat) es la secuencia de la SEQ ID NO:166; (ii) la CDR2 (de acuerdo con Kabat) es la secuencia de la SEQ ID NO:167; y (iii) la CDR3 (de acuerdo con Kabat) es la secuencia de la SEQ ID NO:168; y/o
- en un ISVD de la invención: (i) la CDR1 (de acuerdo con Abm) es la secuencia de la SEQ ID NO:169 o una secuencia de aminoácidos que tiene una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO:169; (ii) la CDR2 (de acuerdo con Abm) es la secuencia de la SEQ ID NO:170 o una secuencia de aminoácidos que tiene una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO:170; y (iii) la CDR3 (de acuerdo con Abm) es la secuencia de la SEQ ID NO:171 o una secuencia de aminoácidos que tiene una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO:171; e incluso más preferiblemente: (i) la CDR1 (de acuerdo con Abm) es la secuencia de la SEQ ID NO:169; (ii) la CDR2 (de acuerdo con Abm) es la secuencia de la SEQ ID NO:170; y (iii) la CDR3 (de acuerdo con Abm) es la secuencia de la SEQ ID NO:178.

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

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

Por ejemplo y sin limitación, los ISVD de la invención contra Kv1.3 pueden ser una de las secuencias enumeradas en la tabla A-1 del documento USSN 62/014 023 (SEQ ID NO: 1 a 123 en el documento USSN 62/014 023) o una de las secuencias enumeradas en la tabla A-1 de la solicitud provisional de Estados Unidos titulada *"Kv1.3 binding immunoglobulins"* (cesionario: Ablynx N.V.; fecha de presentación: 16 de marzo de 2015) (SEQ ID NO: 1 a 123, 495, 498 a 513 o 523 a 540 en dicha solicitud provisional de Estados Unidos; y en particular la secuencia de la SEQ ID NO: 495), pero adecuadamente con S112K como reivindicado, y opcionalmente adecuadamente con una prolongación C terminal.

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

- el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
- el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
- el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

de modo que (i) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (ii) la posición 89 es T; o (iii) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (iv) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (iv).

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

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

Algunos de los Nanobodies anti-Kv1.3 monovalentes de la figura 9A también se formularon como construcciones biespecíficas trivalentes que comprenden dos Nanobodies contra Kv1.3 y un Nanobody de prolongación de la semivida contra seroalbúmina humana (SEQ ID NO:109, también denominado "ALB-82" en la figura 9B). Se usaron conectores 35GS, y todas las construcciones tienen una prolongación C terminal (un solo residuo de alanina C terminal). Las secuencias de las construcciones resultantes se proporcionan en las SEQ ID NO 156 a 164. De estas, tres construcciones (SEQ ID NO: 156, 157 y 160) se ensayaron para la unión por anticuerpos preexistentes en muestras obtenidas de 47 sujetos humanos diabéticos y 90 sujetos humanos sanos, usando el protocolo general descrito en este documento. La unión por los anticuerpos preexistentes por las muestras de estos dos conjuntos se comparó con la construcción de referencia de la SEQ ID NO:165, que es una construcción biespecífica trivalente correspondiente basada en el elemento básico de referencia anti-Kv1.3 de la SEQ ID NO:137 y la proteína de unión a seroalbúmina Alb-8 (SEQ ID NO:46), de nuevo combinada con una prolongación de alanina C terminal. Los resultados se muestran en la figura 10 (muestras de 47 pacientes diabéticos) y figura 11 (muestras de 90 voluntarios sanos). En cada caso, las construcciones con las mutaciones L11V y V89L mostraron unión reducida por anticuerpos preexistentes en comparación con la construcción de referencia.

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

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

Un dominio VH de la invención contra IL-23 en general comprende: (i) secuencias flanqueantes adecuadas que comprenden adecuadamente los residuos aminoacídicos/mutaciones de la invención como se define por las

reivindicaciones; así como (ii) secuencias CDR que permiten que el dominio VH de la invención se una específicamente a IL-23. Además, dicho dominio VH de la invención contra IL-23 también puede tener adecuadamente una prolongación C terminal como se describe en este documento, en particular cuando dicho dominio VH es monovalente o forma el extremo C terminal del compuesto de la invención en que dicho dominio VH está presente (de nuevo, como se describe adicionalmente en este documento). Dichos dominios VH de la invención contra IL-23 son ISVD.

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra IL-23 con K en la posición 112 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

Por tanto, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a un ISVD de cadena pesada que está dirigido contra IL-23, en que (i) la posición 112 es K. En particular, en dichos ISVD contra IL-23:

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

de modo que (i) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (ii) la posición 89 es T; o (iii) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (iv) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (iv).

El ISVD de la invención contra IL-23 es un ISVD como se define por las reivindicaciones (y más en particular un Nanobody) contra IL-23. En este documento se describe, a título ilustrativo, una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t1/2 beta, en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que también puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).

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

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

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

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

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y

• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

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

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

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

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de dichos Nanobodies de la invención contra IL-23 se enumeran en la figura 12A como las SEQ ID NO: 180, 188, 198 y 206 y en la figura 12B como las SEQ ID NO: 216 y 224, respectivamente; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

A título ilustrativo, la solicitud también se refiere a un compuesto contra IL-23, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 180, 188, 198 y 206 y/o 216 y 224. Dichos compuestos contra IL-23 de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla R a continuación.

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

Ejemplos de compuestos contra IL-23 se proporcionan en la figura 22 como las SEQ ID NO: 514 a 549e. Por tanto, en otro aspecto, la divulgación se refiere a un polipéptido que está dirigido contra IL-23 y que tiene una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 514 a 549. Más en general, los compuestos contra IL-23 pueden ser como se describe en los documentos WO 2009/068627, WO 2010/142534 y WO 2011/135026, pero que comprenden ISVD de la invención. También pueden usarse para los propósitos descritos en los documentos WO 2009/068627, WO 2010/142534 y WO 2011/135026.

Tabla R: Ejemplos de compuestos contra IL-23.

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Monovalente	[IL-23]	[IL-23] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[IL-23]-X(n)	[IL-23] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[IL-23]-L_1-[SA] [SA]-L_1 -[IL-23]	[IL-23] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[IL-23]-L_1-[SA]-X(n) [SA]-L_1-[IL-23] -X(n)	[IL-23] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente([2])	[IL-23]-L_1-[IL-23]	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/C terminal prolongación([2])	[IL-23]-L_1-[IL-23] -X(n)	Al menos una [IL-23] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada([2])	[IL-23]-L_1-[IL-23]-L_2-[SA] [IL-23]-L_1-[SA]-L_2-[IL-23] [SA]-L_1-[IL-23]-L_2-[IL-23]	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal([2])	[IL-23]-L_1-[IL-23]-L_2-[SA] -X(n) [IL-23]-L_1-[SA]-L_2-[IL-23] -X(n) [SA]-L_1-[IL-23]-L_2-[IL-23] -X(n)	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ([3])	[IL-23]-L_1-[Nb] [Nb]-L_1-[IL-23] [IL-23]-L_1-[IL-23]-L_2-[Nb] [IL-23]-L_1-[Nb]-L_2-[IL-23] [Nb]-L_1-[IL-23]-L_2-[IL-23]	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Biespecífico/prolongación C terminal ([3])	[IL-23]-L_1-[Nb] -X(n) [Nb]-L_1-[IL-23] -X(n) [IL-23]-L_1-[IL-23]-L_2-[Nb] -X(n) [IL-23]-L_1-[Nb]-L_2-[IL-23] -X(n) [Nb]-L_1-[IL-23]-L_2-[IL-23] -X(n)	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[IL-23]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] [IL-23]-L_1-[SA]-L_2-[Nb]	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])
	[Nb]-L_1-[SA]-L_2-[IL-23]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L_1-[IL-23]-L_2-[SA]	L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[IL-23] -L_2-[Nb] [SA]-L_1-[Nb] -L_2-[IL-23]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[IL-23]-L_1-[IL-23]-L_2-[Nb] -L_3-[SA] [Nb]-L_1-[IL-23]-L_2-[IL-23] - L_3-[SA]	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])
	[SA]-L_1-[IL-23]-L_2-[IL-23]-L_3-[Nb]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[IL-23]-L_2-[Nb]-L_3-[IL-23]	L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo)
	[IL-23]-L_1-[Nb]-L_2-[IL-23]-L_3-[SA]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ([3])	[IL-23]-L_1-[Nb]-L_2-[SA]-X(n) [IL-23]-L_1-[SA]-L_2-[Nb]-X(n) [Nb]-L_1-[SA]-L_2-[IL-23]-X(n) [Nb]-L_1-[IL-23]-L_2-[SA]-X(n) [SA]-L_1-[IL-23]-L_2-[Nb]-X(n) [SA]-L_1-[Nb]-L_2-[IL-23]-X(n) [IL-23]-L_1-[IL-23]-L_2-[Nb]-L_3-[SA]-X(n) [Nb]-L_1-[IL-23]-L_2-[IL-23]-L_3-[SA]-X(n) [SA]-L_1-[IL-23]-L_2-[IL-23]-L_3-[Nb]-X(n) [SA]-L_1-[IL-23]-L_2-[Nb]-L_3-[IL-23]-X(n) [IL-23]-L_1-[Nb]-L_2-[IL-23]-L_3-[SA]-X(n)	Al menos una [IL-23] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)

Leyenda:
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.
- Cada uno de L_1, L_2 y L_3 es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L_1, L_2 y L_3 puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

Notas:
([1]) En esta tabla:
- *"Monovalente"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra IL-23. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- *"Bivalente"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra IL-23 (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- *"Biespecífico"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra IL-23 y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra IL-23 presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra IL-23 presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención
([2]): Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra IL-23, que están dirigidos contra diferentes epítopos en IL-23.
([3]): Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.
([4]) Preferiblemente, cada [IL-23] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [IL-23] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítopos en IL-23.
([5]) Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.

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

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

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

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra OX40-L con K en la posición 112 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

Por tanto, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a un ISVD que está dirigido contra OX40-L, en que (i) la posición 112 es K. En particular, en dichos ISVD contra OX40-L:

- el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
- el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
- el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

de modo que (i) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (ii) la posición 89 es T; o (iii) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (iv) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (iv).

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

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

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

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

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

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

• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra OX40-L se enumeran en la figura 13 como las SEQ ID NO: 216 y 224; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

La invención también se refiere a un compuesto contra OX40-L, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 216 y 224. Dichos compuestos contra OX40-L de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla S a continuación.

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

Tabla S: Ejemplos de compuestos contra OX40-L.

Polipéptido/construcción(1)	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Monovalente	[OX40-L]	[OX40-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[OX40-L]-X(n)	[OX40-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[OX40-L]-L_1-[SA]	[OX40-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L_1-[OX40-L]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L_1 = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[OX40-L]-L_1-[SA]-X(n)	[OX40-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L_1-[OX40-L]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L_1 = (véase la leyenda debajo)
		X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente(2)	[OX40-L]-L_1-[OX40-L]	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4)
		L_1 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal(2)	[OX40-L]-L_1-[OX40-L]-X(n)	Al menos una [OX40-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4)
		L_1 = (véase la leyenda debajo)
		X(n) = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Bivalente/semivida prolongada([2])	[OX40-L]-L_1-[OX40-L]-L_2-[SA] [OX40-L]-L_1-[SA]-L_2-[OX40-L] [SA]-L_1-[OX40-L]-L_2-[OX40-L]	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal([2])	[OX40-L]-L_1-[OX40-L]-L_2-[SA] -X(n) [OX40-L]-L_1-[SA]-L_2-[OX40-L] -X(n) [SA]-L_1-[OX40-L]-L_2-[OX40-L] -X(n)	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ([3])	[OX40-L]-L_1-[Nb] [Nb]-L_1-[OX40-L] [OX40-L]-L_1-[OX40-L]-L_2-[Nb] [OX40-L]-L_1-[Nb]-L_2-[OX40-L] [Nb]-L_1-[OX40-L]-L_2-[OX40-L]	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal ([3])	[OX40-L]-L_1-[Nb] -X(n) [Nb]-L_1-[OX40-L] -X(n) [OX40-L]-L_1-[OX40-L]-L_2-[Nb] -X(n) [OX40-L]-L_1-[Nb]-L_2-[OX40-L] -X(n) [Nb]-L_1-[OX40-L]-L_2-[OX40-L] -X(n)	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[OX40-L]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] [OX40-L]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] [Nb]-L_1-[SA] -L_2-[OX40-L] [Nb]-L_1-[OX40-L] -L_2-[SA] [SA]-L_1-[OX40-L] -L_2-[Nb] [SA]-L_1-[Nb] -L_2-[OX40-L]	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[OX40-L]-L_1-[OX40-L]-L_2-[Nb] -L_3-[SA]	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])
	[Nb]-L_1-[OX40-L]-L_2-[OX40-L] -L_3-[SA]	
	[SA]-L_1-[OX40-L]-L_2-[OX40-L]-L_3-[Nb]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[OX40-L]-L_2-[Nb]-L_3-[OX40-L]	L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo)
	[OX40-L]-L_1-[Nb]-L_2-[OX40-L]-L_3-[SA]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ([3])	[OX40-L]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n)	Al menos una [OX40-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])
	[OX40-L]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] -X(n)	
	[Nb]-L_1-[SA] -L_2-[OX40-L] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L_1-[OX40-L] -L_2-[SA] -X(n)	L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[OX40-L] -L_2-[Nb] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[Nb] -L_2-[OX40-L] -X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[OX40-L]-L_1-[OX40-L]-L_2-[Nb] -L_3-[SA] -X(n)	
	[Nb]-L_1-[OX40-L]-L_2-[OX40-L] -L_3-[SA] -X(n)	
	[SA]-L_1-[OX40-L]-L_2-[OX40-L]-L_3-[Nb] -X(n)	
	[SA]-L_1-[OX40-L]-L_2-[Nb]-L_3-[OX40-L]-X(n)	
	[OX40-L]-L_1-[Nb]-L_2-[OX40-L] -L_3-[SA]-X(n)	

Leyenda:
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.
- Cada uno de L_1, L_2 y L_3 es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L_1, L_2 y L_3 puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

Notas:
([1]) En esta tabla:
- *"Monovalente"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra OX40-L. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- *"Bivalente"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra OX40-L (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- *"Biespecífico"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra OX40-L y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra OX40-L presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra OX40-L presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención
([2]): Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra OX40-L, que están dirigidos contra diferentes epítopos en OX40-L.
([3]): Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.
([4]) Preferiblemente, cada [OX40-L] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [OX40-L] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítopos en OX40-L.
([5]) Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.

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

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

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

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra IgE con K en la posición 112 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

Por tanto, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a un ISVD que está dirigido contra IgE, en que (i) la posición 112 es K. En particular, en dichos ISVD contra IgE:

- el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
- el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
- el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

de modo que (i) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (ii) la posición 89 es T; o (iii) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (iv) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (iv).

El ISVD de la invención contra IgE es un ISVD definido por las reivindicaciones (y más en particular un Nanobody) contra IgE. En este documento se describe, a título ilustrativo, una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o

construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t1/2 beta, en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que también puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).

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

En un aspecto preferido, los ISVD de la invención contra IgE comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 227 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 227; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 228 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 228; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 229 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 229.

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

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

- el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
- el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
- el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra IgE se enumeran en la figura 14 como las SEQ ID NO: 234 y 242; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

La invención también se refiere a un compuesto contra IgE, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 234 y 242. Dichos compuestos contra IgE de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla T a continuación.

Ejemplos de compuestos contra IgE se proporcionan en la figura 24 como las SEQ ID NO: 586 a 594. Por tanto, en otro aspecto ilustrativo, la divulgación se refiere a un polipéptido que está dirigido contra IgE y que tiene una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 586 a 594.

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

Tabla T: Ejemplos de compuesto contra IgE.

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Monovalente	[IgE]	[IgE] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[IgE]-X(n)	[IgE] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[IgE]-L_1 -[SA] [SA]-L_1-[IgE]	[IgE] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[IgE]-L_1-[SA]-X(n) [SA]-L_1-[IgE] -X(n)	[IgE] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente([2])	[IgE]-L_1-[IgE]	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal([2])	[IgE]-L_1-[IgE] -X(n)	Al menos una [IgE] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada([2])	[IgE]-L_1-[IgE]-L_2-[SA] [IgE]-L_1-[SA]-L_2-[IgE] [SA]-L_1-[IgE]-L_2-[IgE]	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal([2])	[IgE]-L_1-[IgE]-L_2-[SA] -X(n) [IgE]-L_1-[SA]-L_2-[IgE] -X(n) [SA]-L_1-[IgE]-L_2-[IgE] -X(n)	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ([3])	[IgE]-L_1-[Nb] [Nb]-L_1-[IgE] [IgE]-L_1-[IgE]-L_2-[Nb] [IgE]-L_1-[Nb]-L_2-[IgE] [Nb]-L_1-[IgE]-L_2-[IgE]	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Biespecífico/prolongación C terminal (3)	[IgE]-L_1-[Nb]-X(n) [Nb]-L_1-[IgE]-X(n) [IgE]-L_1-[IgE]-L_2-[Nb]-X(n) [IgE]-L_1-[Nb]-L_2-[IgE]-X(n) [Nb]-L_1-[IgE]-L_2-[IgE]-X(n)	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[IgE]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] [IgE]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] [Nb]-L_1-[SA] -L_2-[IgE] [Nb]-L_1-[IgE] -L_2-[SA] [SA]-L_1-[IgE] -L_2-[Nb] [SA]-L_1-[Nb] -L_2-[IgE]	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[IgE]-L_1-[IgE]-L_2-[Nb] -L_3-[SA] [Nb]-L_1-[IgE]-L_2-[IgE] -L_3-[SA] [SA]-L_1-[IgE]-L_2-[IgE]-L_3-[Nb] [SA]-L_1-[IgE]-L_2-[Nb]-L_3-[IgE] [IgE]-L_1-[Nb]-L_2-[IgE]-L_3-[SA]	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ([3])	[IgE]-L_1-[Nb] -L_2-[SA]-X(n) [IgE]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] -X(n) [Nb]-L_1-[SA] -L_2-[IgE] -X(n) [Nb]-L_1-[IgE] -L_2-[SA] -X(n) [SA]- L_1-[IgE] - L_2-[Nb] -X(n) [SA]-L_1-[Nb]-L_2-[IgE] -X(n) [IgE]-L_1-[IgE]-L_2-[Nb] -L_3-[SA] -X(n) [Nb]-L_1-[IgE]-L_2-[IgE] -L_3-[SA] -X(n) [SA]-L_1-[IgE]-L_2-[IgE]-L_3-[Nb] -X(n) [SA]-L_1-[IgE]-L_2-[Nb]-L_3-[IgE]-X(n) [IgE]-L_1-[Nb]-L_2-[IgE] -L_3-[SA]-X(n)	Al menos una [IgE] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)

Leyenda:
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.
- Cada uno de L_1, L_2 y L_3 es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L_1, L_2 y L_3 puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

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

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

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

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

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra CXCR4 con K en la posición 112 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

Por tanto, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a un ISVD que está dirigido contra CXCR4, en que (i) la posición 112 es K. En particular, en dichos ISVD contra CXCR4:

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y

• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

de modo que (i) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (ii) la posición 89 es T; o (iii) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (iv) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (iv).

El ISVD de la invención contra CXCR4 puede ser un ISVD definido por las reivindicaciones (y más en particular un Nanobody) contra CXCR4. En este documento se describe, a título ilustrativo, una proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción que comprende al menos uno de dicho ISVD. Dicha proteína, polipéptido u otro compuesto o construcción también puede ser como se describe adicionalmente en este documento, y puede tener, por ejemplo, una semivida aumentada (es decir, como se describe en este documento, por ejemplo, una semivida, expresada como t1/2 beta, en sujetos humanos de al menos 1 día, preferiblemente al menos 3 días, más preferiblemente al menos 7 días, tal como al menos 10 días) y, para este propósito, puede comprender, por ejemplo, un Nanobody de unión a seroalbúmina, que también puede ser un Nanobody de unión a seroalbúmina de la invención (de nuevo, como se define por las reivindicaciones).

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

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

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

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

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

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

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

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

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra CXCR4 se enumeran en la figura 15A como las SEQ ID NO: 252 y 260 y en la figura 15B como las SEQ ID NO: 270 y 278; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

La invención también se refiere a un compuesto contra CXCR4, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 252 y 260 y/o 270 y 278. Dichos compuestos contra CXCR4 de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla U a continuación.

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

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

Tabla U: Ejemplos de compuestos contra CXCR-4.

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Monovalente	[CXCR-4]	[CXCR-4] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[CXCR-4]-X(n)	[CXCR-4] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[CXCR-4]-L_1-[SA] [SA]-L_1-[CXCR-4]	[CXCR-4] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[CXCR-4]-L_1-[SA]-X(n) [SA]-L_1-[CXCR-4]-X(n)	[CXCR-4] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente([2])	[CXCR-4]-L_1-[CXCR-4]	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal([2])	[CXCR-4]-L_1-[CXCR-4] -X(n)	Al menos una [CXCR-4] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada([2])	[CXCR-4]-L_1-[CXCR-4]-L_2-[SA] [CXCR-4]-L_1-[SA]-L_2-[CXCR-4] [SA]-L_1-[CXCR-4]-L_2-[CXCR-4]	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal([2])	[CXCR-4]-L_1-[CXCR-4]-L_2-[SA] -X(n) [CXCR-4]-L_1-[SA]-L_2-[CXCR-4] -X(n) [SA]-L_1-[CXCR-4]-L_2-[CXCR-4] -X(n)	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ([3])	[CXCR-4]-L_1-[Nb] [Nb]-L_1-[CXCR-4] [CXCR-4]-L_1-[CXCR-4]-L_2-[Nb] [CXCR-4]-L_1-[Nb]-L_2-[CXCR-4] [Nb]-L_1-[CXCR-4]-L_2-[CXCR-4]	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Biespecífico/prolongación C terminal (3)	[CXCR-4]-L_1-[Nb] -X(n) [Nb]-L_1-[CXCR-4] -X(n) [CXCR-4]-L_1-[CXCR-4]-L_2- [CXCR-4]-L_1-[Nb]-L_2- [Nb]-L_1-[CXCR-4]-L_2-	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[CXCR-4]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] [CXCR-4]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] [Nb]-L_1-[SA] -L_2-[CXCR-4] [Nb]-L_1-[CXCR-4] -L_2-[SA] [SA]-L_1-[CXCR-4] -L_2-[Nb] [SA]-L_1-[Nb] -L_2-[CXCR-4]	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[CXCR-4]-L_1-[CXCR-4]-L_2-[Nb] -L_3-[SA] [Nb]-L_1-[CXCR-4]-L_2-[CXCR-4] -L_3-[SA] [SA]-L_1-[CXCR-4]-L_2-[CXCR-4]-L_3-[Nb] [SA]-L_1-[CXCR-4]-L_2-[Nb]-L_3-[CXCR-4] [CXCR-4]-L_1-[Nb]-L_2-[CXCR-4]-L_3-[SA]	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ([3])	[CXCR-4]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] - [CXCR-4]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] - [Nb]-L_1-[SA] -L_2-[CXCR-4] - [Nb]-L_1-[CXCR-4] -L_2-[SA] - [SA]-L_1-[CXCR-4] -L_2-[Nb] - [SA]-L_1-[Nb] -L_2-[CXCR-4] - [CXCR-4]-L_1-[CXCR-4]-L_2- [Nb]-L_1-[CXCR-4]-L_2- [SA]-L_1-[CXCR-4]-L_2- [SA]-L_1-[CXCR-4]-L_2-[Nb]- [CXCR-4]-L_1-[Nb]-L_2-[CXCR-4] -L_3 -[SA]-X(n)	Al menos una [CXCR-4] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)

Leyenda:
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.
- Cada uno de L_1, L_2 y L_3 es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L_1, L_2 y L_3 puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

Notas:
([1]) En esta tabla:
- *"Monovalente"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra CXCR-4. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- *"Bivalente"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra CXCR-4 (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- *"Biespecífico"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra CXCR-4 y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra CXCR-4 presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra CXCR-4 presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención

([2]): Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra CXCR-4, que están dirigidos contra diferentes epítopos en CXCR-4.

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

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

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

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

En un aspecto específico, los ISVD de la invención y más en particular los Nanobodies de la invención y compuestosque comprenden los mismos pueden estar dirigidos contra HER-3.

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

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra HER-3 con K en la posición 112 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

Por tanto, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a un ISVD que está dirigido contra HER-3, en que (i) la posición 112 es K. En particular, en ISVD contra HER-3:

- el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
- el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y

• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

de modo que (i) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (ii) la posición 89 es T; o (iii) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (iv) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (iv).

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

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

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

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

En un aspecto específico, un Nanobody de la invención contra HER-3 es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 280 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 280), en que:

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

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

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

En un aspecto específico, un Nanobody de la invención contra HER-3 es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 298 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 298), en que:

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y

• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra HER-3 se enumeran en la figura 16A como las SEQ ID NO: 288 y 296 y en la figura 16B como las SEQ ID NO: 306 y 314, respectivamente; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

La invención también se refiere a un compuesto contra HER-3, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 288 y 296 y/o 306 y 314. Dichos compuestos contra HER-3 de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla V a continuación.

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

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

Tabla V: Ejemplos de compuestos contra HER-3.

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Monovalente	[HER-3]	[HER-3] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[HER-3]-X(n)	[HER-3] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[HER-3]-L_1-[SA] [SA]-L_1-[HER-3]	[HER-3] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[HER-3]-L_1 -[SA]-X(n) [SA]-L_1-[HER-3] -X(n)	[HER-3] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente([2])	[HER-3]-L_1-[HER-3]	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Bivalente/prolongación C terminal([2])	[HER-3]-L_1-[HER-3] -X(n)	Al menos una [HER-3] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada([2])	[HER-3]-L_1-[HER-3]- L_2-[SA] [HER-3]-L_1-[SA]-L_2-[HER-3] [SA]-L_1-[HER-3]-L_2-[HER-3]	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal([2])	[HER-3]-L_1-[HER-3]- L_2-[SA] -X(n) [HER-3]-L_1-[SA]-L_2-[HER-3] -X(n) [SA]-L_1-[HER-3]-L_2-[HER-3] -X(n)	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ([3])	[HER-3]-L_1-[Nb] [Nb]-L_1-[HER-3] [HER-3]-L_1-[HER-3]-L_2-[Nb] [HER-3]-L_1-[Nb]-L_2-[HER-3] [Nb]-L_1-[HER-3]-L_2-[HER-3]	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal (3)	[HER-3]-L_1-[Nb] - [Nb]-L_1-[HER-3] - [HER-3]-L_1-[HER- [HER-3]-L_1-[Nb]- [Nb]-L_1-[HER-3]-L_2-[HER-3] -X(n)	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[HER-3]-L_1-[Nb] - [HER-3]-L_1-[SA] - [Nb]-L_1-[SA] - L_2- [Nb]-L_1-[HER-3] - [SA]-L_1-[HER-3] - [SA]-L_1-[Nb] - L_2-[HER-3]	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[HER-3]-L_1-[HER-3]-L_2-[Nb] -L_3-[SA]	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])
	[Nb]-L_1-[HER-3]-L_2-[HER-3] -L_3-[SA]	
	[SA]-L_1-[HER-3]-L_2-[HER-3]-L_3-[Nb]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[HER-3]-L_2-[Nb]-L_3-[HER-3]	L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo)
	[HER-3]-L_1-[Nb]-L_2-[HER-3]-L_3-[SA]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ([3])	[HER-3]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n)	Al menos una [HER-3] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])
	[HER-3]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] -X(n)	
	[Nb]-L_1-[SA] -L_2-[HER-3] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L_1-[HER-3] -L_2-[SA] -X(n)	L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[HER-3] -L_2-[Nb] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[Nb] -L_2-[HER-3] -X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[HER-3]-L_1-[HER-3]-L_2-[Nb] -L_3-[SA] -X(n)	
	[Nb]-L_1-[HER-3]-L_2-[HER-3] -L_3-[SA] -X(n)	
	[SA]-L_1-[HER-3]-L_2-[HER-3]-L_3-[Nb] -X(n)	
	[SA]-L_1-[HER-3]-L_2-[Nb]-L_3-[HER-3]-X(n)	
	[HER-3]-L_1-[Nb]-L_2-[HER-3] -L_3 -[SA]-X(n)	

Leyenda:
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.
- Cada uno de L_1, L_2 y L_3 es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L_1, L_2 y L_3 puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

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

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

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

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

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra TNF con K en la posición 112 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

Por tanto, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a un ISVD que está dirigido contra TNF, en que (i) la posición 112 es K. En particular, en dichos ISVD contra TNF:

- el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
- el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y

• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 preferiblemente es K;

de modo que (i) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (ii) la posición 89 es T; o (iii) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (iv) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (iv).

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

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

En un aspecto preferido, los ISVD de la invención contra TNF comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 317 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 317; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 318 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 318; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 319 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 319.

Más preferiblemente, en un ISVD de la invención contra TNF de acuerdo con este aspecto: (i) la CDR1 es la SEQ ID NO: 317; (ii) la CDR2 es la SEQ ID NO: 318; y (iii) la CDR3 es la SEQ ID NO: 319.

En un aspecto específico, un Nanobody de la invención contra TNF es una variante del Nanobody de la SEQ ID NO: 316 (con al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, con la SEQ ID NO: 316), en que:

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra TNF se enumeran en la figura 17A como las SEQ ID NO: 324 y 332; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

La invención también se refiere a un compuesto contra TNF, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 324 y 332. Dichos compuestos contra TNF de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla W a continuación. En general, como TNF es una diana multivalente, los compuestos de la invención que comprenden dos o tres ISV anti-TNF (y conectores de longitud adecuada, véase el documento WO 06/122786) son preferidos)

Ejemplos de compuestos contra TNF se proporcionan en la figura 27 como las SEQ ID NO: 640 a 675. Por tanto, en otro aspecto ilustrativo, la divulgación se refiere a un polipéptido que está dirigido contra TNF y que tiene una

secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 640 a 675. Más en general, los compuestos contra TNF pueden ser como se describe en el documento WO 2006/122786, pero que comprenden ISVD de la invención. También pueden usarse para los propósitos descritos en el documento WO 2006/122786.

Tabla W: Ejemplos de compuestos contra TNF.

Polipéptido/construcción(1)	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Monovalente	[TNF]	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[TNF]-X(n)	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[TNF]-L_1-[SA] [SA]-L_1-[TNF]	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[TNF]-L_1-[SA]-X(n) [SA]-L_1-[TNF] -X(n)	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente(2)	[TNF]-L_1-[TNF]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal(2)	[TNF]-L_1-[TNF] -X(n)	Al menos una [TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada(2)	[TNF]-L_1-[TNF]-L_2-[SA] [TNF]-L_1-[SA]-L_2-[TNF] [SA]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal(2)	[TNF]-L_1-[TNF]-L_2-[SA] -X(n) [TNF]-L_1-[SA]-L_2-[TNF] -X(n) [SA]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF] -X(n)	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Biespecífico ([3])	[TNF]-L_1-[Nb] [Nb]-L_1-[TNF] [TNF]-L_1-[TNF]-L_2-[Nb] [TNF]-L_1-[Nb]-L_2-[TNF] [Nb]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal (3)	[TNF]-L_1-[Nb] -X(n) [Nb]-L_1-[TNF] -X(n) [TNF]-L_1-[TNF]-L_2-[Nb] -X(n) [TNF]-L_1-[Nb]-L_2-[TNF] -X(n) [Nb]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF] -X(n)	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[TNF]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] [TNF]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] [Nb]-L_1-[SA] -L_2-[TNF] [Nb]-L_1-[TNF] -L_2-[SA] [SA]-L_1-[TNF] -L_2-[Nb] [SA]-L_1-[Nb] - L_2-[TNF]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[TNF]-L_1-[TNF]-L_2-[Nb] -L_3-[SA] [Nb]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF]-L_3-[Nb] [SA]-L_1-[TNF]-L_2-[Nb]-L_3-[TNF] [TNF]-L_1-[Nb]-L_2-[TNF]-L_3-[SA]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ([3])	[TNF]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [TNF]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] -X(n)	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])
	[Nb]-L_1-[SA] -L_2-[TNF] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L_1-[TNF] -L_2-[SA] -X(n)	L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[TNF] -L_2-[Nb] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[Nb]-L_2-[TNF] -X(n) [TNF]-L_1-[TNF]-L_2-[Nb] -L_3-[SA]-X(n) [Nb]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF] -L_3-[SA] -X(n) [SA]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF]-L_3-[Nb] -X(n) [SA]-L_1-[TNF]-L_2-[Nb]-L_3-[TNF]-X(n) [TNF]-L_1-[Nb]-L_2-[TNF] -L_3-[SA]-X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)

Leyenda:
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.
- Cada uno de L_1, L_2 y L_3 es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L_1, L_2 y L_3 puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

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

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

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

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

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra TNF con K en la posición 112 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

Por tanto, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a un ISVD que está dirigido contra TNF, en que (i) la posición 112 es K. En particular, en dichos ISVD contra TNF:

- el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
- el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
- el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

de modo que (i) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (ii) la posición 89 es T; o (iii) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (iv) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (iv).

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

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

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

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

- el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
- el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
- el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra TNF se enumeran en la figura 17B como las SEQ ID NO: 342 y 350; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

La invención también se refiere a un compuesto contra TNF, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 342 y 350. Dichos compuestos contra TNF de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla X a continuación. En general, como TNF es una diana multivalente, los compuestos que comprenden dos o tres ISVD anti-TNF son preferidos.

Tabla X: Ejemplos de compuestos contra TNF.

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Monovalente	[TNF]	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[TNF]-X(n)	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[TNF]-L_1-[SA]	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L_1-[TNF]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L_1 = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[TNF]-L_1 -[SA]-X(n)	[TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
	[SA]-L_1-[TNF] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L_1 = (véase la leyenda debajo)
		X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente([2])	[TNF]-L_1-[TNF]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])
		L_1 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal([2])	[TNF]-L_1-[TNF] -X(n)	Al menos una [TNF] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])
		L_1 = (véase la leyenda debajo)
		X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada([2])	[TNF]-L_1-[TNF]-L_2-[SA]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477
	[TNF]-L_1-[SA]- L_2-[TNF]	y/o 482 a 495 ([4])
	[SA]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L_1 = (véase la leyenda debajo)
		L_2 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal([2])	[TNF]-L_1-[TNF]-L_2-[SA] -X(n)	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477
	[TNF]-L_1-[SA]-L_2-[TNF] -X(n)	y/o 482 a 495 ([4])
	[SA]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
		L_1 = (véase la leyenda debajo)
		L_2 = (véase la leyenda debajo)
		X(n) = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Biespecífico ([3])	[TNF]-L_1-[Nb] [Nb]-L_1-[TNF] [TNF]-L_1-[TNF]-L_2-[Nb] [TNF]-L_1-[Nb]-L_2-[TNF] [Nb]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal ([3])	[TNF]-L_1-[Nb] -X(n) [Nb]-L_1-[TNF] -X(n) [TNF]-L_1-[TNF]-L_2-[Nb] -X(n) [TNF]-L_1-[Nb]-L_2-[TNF] -X(n) [Nb]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF] -X(n)	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[TNF]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] [TNF]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] [Nb]-L_1-[SA] - L_2-[TNF] [Nb]-L_1-[TNF] - L_2-[SA] [SA]-L_1-[TNF] - L_2-[Nb] [SA]-L_1-[Nb] - L_2-[TNF]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[TNF]-L_1-[TNF]-L_2-[Nb] -L_3-[SA] [Nb]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF] - L_3-[SA] [SA]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF]-L_3-[Nb] [SA]-L_1-[TNF]-L_2-[Nb]-L_3-[TNF] [TNF]-L_1-[Nb]-L_2-[TNF]-L_3-[SA]	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ([3])	[TNF]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n)	Al menos una [TNF] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])
	[TNF]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] -X(n)	
	[Nb]-L_1-[SA] - L_2-[TNF] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L_1-[TNF] - L_2-[SA] -X(n)	L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[TNF] - L_2-[Nb] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[Nb] - L_2-[TNF] -X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[TNF]-L_1-[TNF]-L_2-[Nb] - L_3-[SA] -X(n)	
	[Nb]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF] - L_3-[SA] -X(n)	
	[SA]-L_1-[TNF]-L_2-[TNF]-L_3-[Nb] -X(n)	
	[SA]-L_1-[TNF]-L_2-[Nb]-L_3-[TNF]-X(n)	
	[TNF]-L_1-[Nb]-L_2-[TNF] -L_3-[SA]-X(n)	

Leyenda:
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.
- Cada uno de L_1, L_2 y L_3 es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L_1, L_2 y L_3 puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

Notas:
([1]) En esta tabla:
- *"Monovalente"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra TNF. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- *"Bivalente"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra TNF (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- *"Biespecífico"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra TNF y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra TNF presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra TNF presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención
([2]): Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra TNF, que están dirigidos contra diferentes epítopos en TNF.
([3]): Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.

([4]) Preferiblemente, cada [TNF] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [TNF] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítopos en TNF.
([5]) Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.

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

En un aspecto específico, los ISVD de la invención y más en particular los Nanobodies de la invención y compuestos que comprenden los mismos pueden estar dirigidos contra c-Met.

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

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

Por tanto, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a un ISVD que está dirigido contra c-Met, en que (i) la posición 112 es K. En particular, en dichos ISVD contra c-Met:

- el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
- el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
- el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

de modo que (i) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (ii) la posición 89 es T; o (iii) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (iv) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (iv).

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

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

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

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

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

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

En otro aspecto preferido, los ISVD de la invención contra c-Met comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 371 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 371; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 372 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 372; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 373 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 373.

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

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

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra c-Met se enumeran en la figura 18A como las SEQ ID NO: 360 y 368 y en la figura 18B como las SEQ ID NO: 378 y 386, respectivamente; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

La invención también se refiere a un compuesto contra c-Met, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 360 y 368 y/o 378 y 386. Dichos compuestos contra c-Met de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla Y a continuación.

Como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2013/045707, una clase particularmente preferida de compuestos basados en Nanobody contra c-Met son compuestos biparatópicos. Por tanto, en un aspecto ilustrativo de la divulgación, un compuesto contra c-Met es una construcción biparatópica que comprende un ISV que es la SEQ ID NO: 352 o (preferiblemente) un ISV que se ha derivado de la SEQ ID NO: 352 (como se describe en este ejemplo 15) y un ISV que es la SEQ ID NO: 370 o (preferiblemente) un ISV que se ha derivado de la SEQ ID NO: 370 (como se describe en este ejemplo 15). Dichas construcciones biparatópicas también pueden tener semivida prolongada (es decir, por medio de un

ISV de unión a seroalbúmina). Algunos ejemplos específicos de dichas construcciones biparatópicas se proporcionan en las SEQ ID NO: 676 a 693. Además, las construcciones biespecíficas contra c-Met también pueden comprender un ISV contra VEGF o EGFR. Se hace referencia, de nuevo, al documento WO 2014/341309.

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

Tabla Y: Ejemplos de compuestos contra c-Met.

Polipéptido/construcción(1)	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Monovalente	[c-Met]	[c-Met] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[c-Met]-X(n)	[c-Met] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[c-Met]-L_1-[SA] [SA]-L_1-[c-Met]	[c-Met] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[c-Met]-L_1-[SA]-X(n) [SA]-L_1-[c-Met] -X(n)	[c-Met] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente(2)	[c-Met]-L_1-[c-Met]	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal(2)	[c-Met]-L_1-[c-Met] -X(n)	Al menos una [c-Met] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada(2)	[c-Met]-L_1-[c-Met]-L_2-[SA] [c-Met]-L_1-[SA]-L_2-[c-Met] [SA]-L_1-[c-Met]-L_2-[c-Met]	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal(2)	[c-Met]-L_1-[c-Met]-L_2-[SA] -X(n) [c-Met]-L_1-[SA]-L_2-[c-Met] -X(n) [SA]-L_1-[c-Met]-L_2-[c-Met] -X(n)	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Biespecífico ([3])	[c-Met]-L_1-[Nb] [Nb]-L_1-[c-Met] [c-Met]-L_1-[c-Met]-L_2-[Nb] [c-Met]-L_1-[Nb]-L_2-[c-Met] [Nb]-L_1-[c-Met]-L_2-[c-Met]	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal ([3])	[c-Met]-L_1-[Nb] -X(n) [Nb]-L_1-[c-Met] -X(n) [c-Met]-L_1-[c-Met]-L_2-[Nb] -X(n) [c-Met]-L_1-[Nb]-L_2-[c-Met] -X(n) [Nb]-L_1-[c-Met]-L_2-[c-Met] -X(n)	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[c-Met]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] [c-Met]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] [Nb]-L_1-[SA] - L_2-[c-Met] [Nb]-L_1-[c-Met] -L_2-[SA] [SA]-L_1-[c-Met] -L_2-[Nb] [SA]-L_1-[Nb] -L_2-[c-Met]	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[c-Met]-L_1-[c-Met]-L_2-[Nb] -L_3-[SA] [Nb]-L_1-[c-Met]-L_2-[c-Met] -L_3-[SA] [SA]-L_1-[c-Met]-L_2-[c-Met]-L_3-[Nb] [SA]-L_1-[c-Met]-L_2-[Nb]-L_3-[c-Met] [c-Met]-L_1-[Nb]-L_2-[c-Met]-L_3-[SA]	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ([3])	[c-Met]-L_1-[Nb] -L_2-[SA]-X(n) [c-Met]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] -X(n)	Al menos una [c-Met] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])
	[Nb]-L_1-[SA] -L_2-[c-Met] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L_1-[c-Met]--L_2-[SA] -X(n)	L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[c-Met] -L_2-[Nb] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[Nb]-L_2-[c-Met] -X(n) [c-Met]-L_1-[c-Met]-L_2-[Nb] - L_3-[SA]-X(n) [Nb]-L_1-[c-Met]-L_2-[c-Met] - L_3-[SA] -X(n) [SA]-L_1-[c-Met]-L_2-[c-Met]-L_3-[Nb] -X(n) [SA]-L_1-[c-Met]-L_2-[Nb]-L_3-[c-Met]-X(n) [c-Met]-L_1-[Nb]-L_2-[c-Met] -L_3-[SA]-X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)

Leyenda:
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.
- Cada uno de L_1, L_2 y L_3 es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L_1, L_2 y L_3 puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

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

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

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

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

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra RANK-L con K en la posición 112 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

Por tanto, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a un ISVD que está dirigido contra RANK-L, en que (i) la posición 112 es K. En particular, en dichos ISVD contra RANK-L:

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y

• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

de modo que (i) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (ii) la posición 89 es T; o (iii) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (iv) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (iv).

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

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

En un aspecto preferido, los ISVD de la invención contra RANK-L comprenden (i) una secuencia CDR1 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 389 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una diferencia de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 389; (ii) una secuencia CDR2 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 390 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 390; y (iii) una secuencia CDR3 que es la secuencia de la SEQ ID NO: 391 (que se prefiere) o que es una secuencia de aminoácidos que tiene solamente una o dos diferencias de aminoácido con la secuencia de la SEQ ID NO: 391.

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

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

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra RANK-L se enumeran en la figura 19 como las SEQ ID NO: 396 y 404; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

La invención también se refiere a un compuesto contra RANK-L, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 396 y 404. Dichos compuestos contra RANK-L de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla Z a continuación.

Ejemplos de compuestos contra RANK-L se proporcionan en la figura 29 como las SEQ ID NO: 694 a 729. Por tanto, en otro aspecto ilustrativo, la divulgación se refiere a un polipéptido que está dirigido contra RANK-L y que tiene una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 694 a 729.

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

Tabla Z: Ejemplos de compuestos contra RANK-L.

Polipéptido/construcción(1)	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Monovalente	[RANK-L]	[RANK-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[RANK-L]-X(n)	[RANK-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[RANK-L]-L_1-[SA] [SA]-L_1-[RANK-L]	[RANK-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[RANK-L]-L_1-[SA]-X(n) [SA]-L_1-[RANK-L] -X(n)	[RANK-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente(2)	[RANK-L]-L_1-[RANK-L]	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal(2)	[RANK-L]-L_1-[RANK-L]-X(n)	Al menos una [RANK-L] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada(2)	[RANK-L]-L_1-[RANK-L]-L_2-[SA] [RANK-L]-L_1-[SA]-L_2-[RANK-L] [SA]-L_1-[RANK-L]-L_2-[RANK-L]	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 (4) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal([2])	[RANK-L]-L_1-[RANK-L]-L_2-[SA] -X(n) [RANK-L]-L_1-[SA]-L_2-[RANK-L] -X(n) [SA]-L_1-[RANK-L]-L_2-[RANK-L] -X(n)	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ([3])	[RANK-L]-L_1-[Nb] [Nb]-L_1-[RANK-L] [RANK-L]-L_1-[RANK-L]-L_2-[Nb] [RANK-L]-L_1-[Nb]-L_2-[RANK-L] [Nb]-L_1-[RANK-L]-L_2-[RANK-L]	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal (3)	[RANK-L]-L_1-[Nb] -X(n) [Nb]-L_1-[RANK-L] -X(n) [RANK-L]-L_1-[RANK-L]-L_2-[Nb] -X(n) [RANK-L]-L_1-[Nb]-L_2-[RANK-L] -X(n) [Nb]-L_1-[RANK-L]-L_2-[RANK-L] -X(n)	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[RANK-L]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] [RANK-L]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] [Nb]-L_1-[SA] -L_2-[RANK-L] [Nb]-L_1-[RANK-L] -L_2-[SA] [SA]-L_1-[RANK-L] -L_2-[Nb] [SA]-L_1-[Nb] -L_2-[RANK-L]	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[RANK-L]-L_1-[RANK-L]-L_2-[Nb] -L_3-[SA] [Nb]-L_1-[RANK-L]-L_2-[RANK-L] -L_3-[SA] [SA]-L_1-[RANK-L]-L_2-[RANK-L]-L_3-[Nb] [SA]-L_1-[RANK-L]-L_2-[Nb]-L_3-[RANK-L] [RANK-L]-L_1-[Nb]-L_2-[RANK-L]-L_3-[SA]	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ([3])	[RANK-L]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n) [RANK-L]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] -X(n) [Nb]-L_1-[SA] -L_2-[RANK-L] -X(n) [Nb]-L_1-[RANK-L] -L_2-[SA] -X(n) [SA]-L_1-[RANK-L] -L_2-[Nb] -X(n) [SA]-L_1-[Nb] -L_2-[RANK-L] -X(n) [RANK-L]-L_1-[RANK-L]-L_2-[Nb] -L_3-[SA] -X(n) [Nb]-L_1-[RANK-L]-L_2-[RANK-L] -L_3-[SA] -X(n) [SA]-L_1-[RANK-L]-L_2-[RANK-L]-L_3-[Nb] -X(n) [SA]-L_1-[RANK-L]-L_2-[Nb]-L_3-[RANK-L]-X(n) [RANK-L]-L_1-[Nb]-L_2-[RANK-L] -L_3-[SA]-X(n)	Al menos una [RANK-L] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)

Leyenda:
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.
- Cada uno de L_1, L_2 y L_3 es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L_1, L_2 y L_3 puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

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

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

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

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

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra CXCR-7 con K en la posición 112 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

Por tanto, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a un ISVD que está dirigido contra CXCR-7, en que (i) la posición 112 es K. En particular, en dichos ISVD contra CXCR-7:

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

de modo que (i) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (ii) la posición 89 es T; o (iii) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (iv) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (iv).

El ISVD de la invención contra CXCR-7 es un ISVD definido por las reivindicaciones (y más en particular un Nanobody) contra CXCR-7. En este documento se describe, a título ilustrativo, una proteína, polipéptido u otro

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

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

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

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

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

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

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

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

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

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra CXCR-7 se enumeran en la figura 20A como las SEQ ID NO: 414 y 422 y en la figura 20B como las SEQ ID NO: 450 y 458; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

La invención también se refiere a un compuesto contra CXCR-7, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 414 y 422, 432 y 440 y/o 450 y 458. Dichos compuestos contra CXCR-7 de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla AA a continuación.

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

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

Tabla AA: Ejemplos de compuestos contra CXCR-7.

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Monovalente	[CXCR-7]	[CXCR-7] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[CXCR-7]-X(n)	[CXCR-7] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[CXCR-7]-L_1-[SA] [SA]-L_1-[CXCR-7]	[CXCR-7] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[CXCR-7]-L_1-[SA]-X(n) [SA]-L_1-[CXCR-7]-X(n)	[CXCR-7] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente([2])	[CXCR-7]-L_1-[CXCR-7]	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal([2])	[CXCR-7]-L_1-[CXCR-7] -X(n)	Al menos una [CXCR-7] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Bivalente/semivida prolongada([2])	[CXCR-7]-L_1-[CXCR-7]- L_2-[SA] [CXCR-7]-L_1-[SA]-L_2-[CXCR-7] [SA]-L_1-[CXCR-7]-L_2-[CXCR-7]	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal([2])	[CXCR-7]-L_1-[CXCR-7]- L_2-[SA] -X(n) [CXCR-7]-L_1-[SA]-L_2-[CXCR-7] -X(n) [SA]-L_1-[CXCR-7]-L_2-[CXCR-7] -X(n)	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ([3])	[CXCR-7]-L_1-[Nb] [Nb]-L_1-[CXCR-7] [CXCR-7]-L_1-[CXCR-7]-L_2-[Nb] [CXCR-7]-L_1-[Nb]-L_2-[CXCR-7] [Nb]-L_1-[CXCR-7]-L_2-[CXCR-7]	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal (3)	[CXCR-7]-L_1-[Nb] -X(n) [Nb]-L_1-[CXCR-7] -X(n) [CXCR-7]-L_1-[CXCR-7]-L_2-[Nb] -X(n) [CXCR-7]-L_1-[Nb]-L_2-[CXCR-7] -X(n) [Nb]-L_1-[CXCR-7]-L_2-[CXCR-7] -X(n)	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[CXCR-7]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] [CXCR-7]-L_1-[SA] -L_2-[Nb]	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
	[Nb]-L_1-[SA] -L_2-[CXCR-7]	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L_1-[CXCR-7] -L_2-[SA]	L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[CXCR-7] -L_2-[Nb]	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[Nb] -L_2-[CXCR-7]	
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[CXCR-7]-L_1-[CXCR-7]-L_2-[Nb] -	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])
	[Nb]-L_1-[CXCR-7]-L_2-[CXCR-7] - L_3-	
	[SA]-L_1-[CXCR-7]-L_2-[CXCR-7]-L_3-	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[CXCR-7]-L_2-[Nb]-L_3-[CXCR-	L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo)
	[CXCR-7]-L_1-[Nb]-L_2-[CXCR-7]-L_3-	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ([3])	[CXCR-7]-L_1-[Nb] -L_2-[SA] -X(n)	Al menos una [CXCR-7] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])
	[CXCR-7]-L_1-[SA] -L_2-[Nb] -X(n)	
	[Nb]-L_1-[SA] -L_2-[CXCR-7] -X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L_1-[CXCR-7] -L_2-[SA] -X(n)	L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[CXCR-7] -L_2-[Nb] -X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[Nb] -L_2-[CXCR-7] -X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[CXCR-7]-L_1-[CXCR-7]-L_2-[Nb] -L_3-[SA] -X(n)	
	[Nb]-L_1-[CXCR-7]-L_2-[CXCR-7] -L_3-[SA] -X(n)	
	[SA]-L_1-[CXCR-7]-L_2-[CXCR-7]-L_3-[Nb] -X(n)	
	[SA]-L_1-[CXCR-7]-L_2-[Nb]-L_3-[CXCR-7]-X(n)	
	[CXCR-7]-L_1-[Nb]-L_2-[CXCR-7] -L_3-[SA]-X(n)	

Leyenda:
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.
- Cada uno de L_1, L_2 y L_3 es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L_1, L_2 y L_3 puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

Notas:
([1]) En esta tabla:
- *"Monovalente"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden un solo ISV contra CXCR-7. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- *"Bivalente"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden dos ISV contra CXCR-7 (que pueden ser iguales o diferentes). Estos, de nuevo, pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- *"Biespecífico"* en general se refiere a polipéptidos/construcciones que comprenden al menos uno (tal como 1 o 2) ISV contra CXCR-7 y al menos uno (tal como 1 o 2) ISV diferente contra una diana terapéutica. Estos pueden comprender además un ISV que prolonga la semivida (tal como un ISV contra seroalbúmina).
- En los polipéptidos/construcciones descritas en esta tabla, al menos uno de los ISV contra CXCR-7 presentes es un ISV de la invención, y preferiblemente todos los ISV contra CXCR-7 presentes en dicho polipéptido/construcción son ISV de la invención. Además, cuando está presente un ISV que prolonga la semivida y/o un ISV contra otra diana terapéutica en dicho polipéptido/construcción, cada uno de estos (y preferiblemente todos estos) también pueden ser (y preferiblemente son) ISV de la invención
([2]): Todas las construcciones "bivalentes" en esta tabla también pueden ser biparatópicas, lo que significa que comprenden al menos dos (tal como dos) ISV contra CXCR-7, que están dirigidos contra diferentes epítopos en CXCR-7.
([3]): Como estará claro para los expertos en la materia, pueden prepararse otras/adicionales construcciones biespecíficas distintas de las enumeradas usando los elementos básicos y conectores mencionados.
([4]) Preferiblemente, cada [CXCR-7] presente se elige independientemente de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495. Además, la [CXCR-7] presente puede ser igual o diferente; en un polipéptido/construcción biparatópica, estará dirigida contra diferentes epítopos en CXCR-7.
([5]) Cada uno de los polipéptidos/construcciones mencionadas en esta columna mediante referencia a una SEQ ID forma un aspecto específico individual de la invención.

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

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

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

De nuevo, como con otros aspectos y realizaciones de la invención descrita en este documento, cuando un ISVD específico (tal como el ISVD contra A-beta con K en la posición 112 descrito en este ejemplo) se dice que es "de acuerdo con la invención" o "como se describe adicionalmente en este documento", los aspectos/realizaciones preferidas y preferencias que se describen en general en este documento para los ISVD de la invención también se aplican específicamente a dicho ISVD específico, salvo que se indique explícitamente de otro modo o salvo que el contexto técnico específico lo requiera de otro modo.

Por tanto, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a un ISVD que está dirigido contra A-beta, en que (i) la posición 112 es K. En particular, en dichos ISVD contra A-beta:

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y

• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

de modo que (i) la posición 110 es K o Q y la posición 11 es V; o (ii) la posición 89 es T; o (iiii) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (iv) la posición 11 es V y la posición 89 es L; o cualquier combinación adecuada de (i) a (iv).

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

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

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

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

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

• el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
• el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
• el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
• el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
• el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

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

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

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

- el residuo aminoacídico en la posición 11 preferiblemente se elige de L, V o K (y es mucho más preferiblemente V); y
- el residuo aminoacídico en la posición 14 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 41 preferiblemente se elige adecuadamente de A o P; y
- el residuo aminoacídico en la posición 89 preferiblemente se elige adecuadamente de T, V o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 108 preferiblemente se elige adecuadamente de Q o L; y
- el residuo aminoacídico en la posición 110 preferiblemente se elige adecuadamente de T, K o Q; y
- el residuo aminoacídico en la posición 112 es K;

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

Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes, de Nanobodies de la invención contra A-beta se enumeran en la figura 21A como las SEQ ID NO: 468 y 476 y en la figura 21B como las SEQ ID NO: 486 y 494; y cada uno de estos Nanobodies forma un aspecto adicional de la invención.

A título ilustrativo, la divulgación también se refiere a un compuesto contra A-beta, que comprende al menos uno (tal como uno, dos o tres) de los Nanobodies de la invención de las SEQ ID NO: 468 y 476 y/o 486 y 494. Dichos compuestos contra A-beta de nuevo pueden ser como se describe adicionalmente en este documento y, por tanto, por ejemplo, pueden comprender conectores adecuados, pueden comprender una prolongación C terminal como se describe en este documento, y pueden tener la semivida prolongada (por ejemplo, porque comprenden un Nanobody contra seroalbúmina humana, tal como (preferiblemente) un Nanobody de la invención contra seroalbúmina humana). Se hace referencia a la tabla BB a continuación.

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

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

Tabla BB: Ejemplos de compuestos contra A-beta.

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
Monovalente	[A-beta]	[A-beta] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/prolongación C terminal	[A-beta]-X(n)	[A-beta] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495
Monovalente/semivida prolongada	[A-beta]-L_1-[SA] [SA]-L_1-[A-beta]	[A-beta] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Monovalente/semivida prolongada/prolongación C terminal	[A-beta]-L_1-[SA]-X(n)	[A-beta] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
	[SA]-L_1-[A-beta]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente([2])	[A-beta]-L_1-[A-beta]	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/prolongación C terminal([2])	[A-beta]-L_1-[A-beta]-X(n)	Al menos una [A-beta] = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada([2])	[A-beta]-L_1-[A-beta]-L_2-[SA] [A-beta]-L_1-[SA]-L_2-[A-beta] [SA]-L_1-[A-beta]-L_2-[A-beta]	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo)
Bivalente/semivida prolongada/prolongación C terminal([2])	[A-beta]-L_1-[A-beta]-L_2-[SA]-X(n) [A-beta]-L_1-[SA]-L_2-[A-beta]-X(n) [SA]-L_1-[A-beta]-L_2-[A-beta]-X(n)	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico ([3])	[A-beta]-L_1-[Nb] [Nb]-L_1-[A-beta] [A-beta]-L_1-[A-beta]-L_2-[Nb] [A-beta]-L_1-[Nb]-L_2-[A-beta] [Nb]-L_1-[A-beta]-L_2-[A-beta]	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo) L_2 = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/prolongación C terminal (3)	[A-beta]-L_1-[Nb]-X(n) [Nb]-L_1-[A-beta]-X(n) [A-beta]-L_1-[A-beta]-L_2-[Nb]-X(n)	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) L_1 = (véase la leyenda debajo)

Polipéptido/construcción([1])	**Fórmula general**	**Elementos básicos de ISV y conectores**
	[A-beta]-L_1-[Nb]-L_2-[A-beta]-X(n) [Nb]-L_1-[A-beta]-L_2-[A-beta]-X(n)	L_2 = (véase la leyenda debajo) X(n) = (véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
(continuación)Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[A-beta]-L_1-[Nb]-L_2-[SA] [A-beta]-L_1-[SA]-L_2-[Nb] [Nb]-L_1-[SA]-L_2-[A-beta] [Nb]-L_1-[A-beta]-L_2-[SA] [SA]-L_1-[A-beta]-L_2-[Nb] [SA]-L_1-[Nb]-L_2-[A-beta]	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada ([3])	[A-beta]-L_1-[A-beta]-L_2-[Nb]-L_3-[SA] [Nb]-L_1-[A-beta]-L_2-[A-beta]-L_3-[SA] [SA]-L_1-[A-beta]-L_2-[A-beta]-L_3-[Nb] [SA]-L_1-[A-beta]-L_2-[Nb]-L_3-[A-beta] [A-beta]-L_1-[Nb]-L_2-[A-beta]-L_3-[SA]	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4]) [SA] = (véase la leyenda debajo) L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo) [Nb] = (véase la leyenda debajo)
Biespecífico/semivida prolongada/prolongación C terminal ([3])	[A-beta]-L_1-[Nb]-L_2-[SA]-X(n) [A-beta]-L_1-[SA]--L_2-[Nb]-X(n)	Al menos una [A-beta] presente es = una de las SEQ ID NO: 464 a 477 y/o 482 a 495 ([4])

Polipéptido/construcción([1])	Fórmula general	Elementos básicos de ISV y conectores
	[Nb]-L_1-[SA]-L_2-[A-beta]-X(n)	[SA] = (véase la leyenda debajo)
	[Nb]-L_1-[A-beta]-L_2-[SA]-X(n)	L_1, L_2, L_3(véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[A-beta]-L_2-[Nb]-X(n)	X(n) = (véase la leyenda debajo)
	[SA]-L_1-[Nb]-L_2-[12345]-X(n)	[Nb] = (véase la leyenda debajo)
	[A-beta]-L_1-[A-beta]-L_2-[Nb]-L_3-[SA]-X(n)	
	[Nb]-L_1-[A-beta]-L_2-[A-beta]-L_3-[SA]-X(n)	
	[SA]-L_1-[A-beta]-L_2-[A-beta]-L_3-[Nb]-X(n)	
	[SA]-L_1-[A-beta]-L_2-[Nb]-L_3-[A-beta]-X(n)	
	[A-beta]-L_1-[Nb]-L_2-[A-beta]-L_3-[SA]-X(n)	

Leyenda:
- [SA] es un ISV contra seroalbúmina (humana), preferiblemente un ISV de la invención contra seroalbúmina (humana), más preferiblemente uno de las SEQ ID NO: 46 o 61 o incluso más preferiblemente uno de los ISVD de la invención de las SEQ ID NO: 47, 54, 62, 69, 78, 86, 109, 116, 123, 130 o 496 a 513.
- Cada uno de L_1, L_2 y L_3 es (independientemente) un conector adecuado. Cada uno de L_1, L_2 y L_3 puede estar (independientemente) presentes o no. Ejemplos no limitantes de conectores adecuados son los conectores de gly-ser mencionados en este documento, tal como el conector 9GS, 30GS o 35GS.
- X(n) = una prolongación C terminal como una prolongación C terminal como se describe en este documento y/o en el documento WO 12/175741
- [Nb] es un ISV contra otra diana terapéutica.

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

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

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

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

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

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

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

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

Nanobodies ensayados en 145 muestras (sujetos sanos)	N.º de ref. en la figura 30A	Nivel de unión a los 125 segundos < 10 UR	Nivel de unión a los 125 segundos < 20 UR	Nivel de unión a los 125 segundos > 20 UR
SEQ ID NO: 490 (invención: L11V + V89L + T110K) (*)	(3)	116	138	7
(*) los tres Nanobodies monovalentes ensayados tenían una alanina C terminal añadida				

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

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

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

En particular, dicho polipéptido, proteína, compuesto o construcción puede ser un compuesto y/o puede ser como se describe adicionalmente en este documento para los compuestos. Por consiguiente, los compuestos que comprenden uno de los Nanobodies de unión a seroalbúmina enumerados en la tabla DD o EE se describen también en este documento.

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

SEQ ID NO:	Variante	Secuencia
46	Alb-8 (WO 06/122787)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
496	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
497	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
498	110K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
499	110Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
47	112K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
54	112Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
78	89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
109	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
123	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
500	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
501	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
502	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
503	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
504	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS

Tabla EE: Alb-23 (referencia) y variantes de Alb-23

SEQ ID NO:	Variante	Secuencia
61	Alb-23 (WO 12/175400)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
505	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
506	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
507	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
508	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
62	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
69	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
86	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
116	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
130	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
509	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
510	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
511	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSS
512	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
513	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Ablynx NV

<120> Dominios variables de inmunoglobulina mejorados

<130> 180970

<140> PCT/EP2015/060643
<141> 2015-05-13

<150> US 61/994552
<151> 2014-05-16

<150> US 61/014015
<151> 2014-06-18

<150> US 62/040167
<151> 2014-08-21

<150> US 62/047560
<151> 2014-09-08

<150> US 62/133600
<151> 2015-03-16

<160> 766

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de aminoácidos C-terminales

<400> 1

Val Thr Val Lys Ser
1 5

<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de aminoácidos C-terminales

<400> 2

Val Thr Val Gln Ser
1 5

<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 3

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser
1 5 10

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 4

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
1 5 10

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 5

Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Lys Ser
1 5 10

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 6

Trp Gly Leu Gly Thr Gln Val Thr Ile Ser Ser
1 5 10

<210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 7

Gly Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser
1 5 10

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 8

Leu Arg Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser

1 5 10

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 9

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
1 5 10

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 10

Arg Ser Arg Gly Ile Gln Val Thr Val Lys Ser
1 5 10

<210> 11
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 11

Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser
1 5 10

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 12

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser
1 5 10

<210> 13
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 13

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
1 5 10

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 14

Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Gln Ser
1 5 10

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 15

Trp Gly Leu Gly Thr Gln Val Thr Ile Ser Ser
1 5 10

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 16

Gly Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser
1 5 10

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 17

Leu Arg Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser
1 5 10

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 18

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
1 5 10

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 19

Arg Ser Arg Gly Ile Gln Val Thr Val Gln Ser
1 5 10

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 20

Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser
1 5 10

<210> 21
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de aminoácidos C-terminales

<220>
<221> SITIO
<222> (6)..(6)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 21

Val Thr Val Lys Ser Xaa
1 5

<210> 22
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de aminoácidos C-terminales

<220>
<221> SITIO
<222> (6)..(6)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 22

Val Thr Val Gln Ser Xaa
1 5

<210> 23
<211> 12

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 23

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser Xaa
1 5 10

<210> 24
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 24

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser Xaa
1 5 10

<210> 25
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 25

Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Lys Ser Xaa
1 5 10

<210> 26
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)

<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 26

Trp Gly Leu Gly Thr Gln Val Thr Ile Ser Ser Xaa
1 5 10

<210> 27
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 27

Gly Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser Xaa
1 5 10

<210> 28
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 28

Leu Arg Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser Xaa
1 5 10

<210> 29
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 29

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser Xaa
1 5 10

<210> 30

<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 30

Arg Ser Arg Gly Ile Gln Val Thr Val Lys Ser Xaa
1 5 10

<210> 31
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 31

Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Ser Xaa
1 5 10

<210> 32
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 32

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser Xaa
1 5 10

<210> 33
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO

<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 33

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser Xaa
1 5 10

<210> 34
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 34

Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Gln Ser Xaa
1 5 10

<210> 35
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 35

Trp Gly Leu Gly Thr Gln Val Thr Ile Ser Ser Xaa
1 5 10

<210> 36
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 36

Gly Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser Xaa
1 5 10

<210> 37
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 37

Leu Arg Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser Xaa
1 5 10

<210> 38
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 38

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser Xaa
1 5 10

<210> 39
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 39

Arg Ser Arg Gly Ile Gln Val Thr Val Gln Ser Xaa
1 5 10

<210> 40
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>

<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 40

Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Gln Ser Xaa
1 5 10

<210> 41
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 41

Ser Phe Gly Met Ser
1 5

<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 42

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 43
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 43

Gly Gly Ser Leu Ser Arg
1 5

<210> 44
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 44

His His His His His His Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

20 25 30

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
35 40 45

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
50 55 60

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
65 70 75 80

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
85 90 95

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 45
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 45

His His His His His His Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
20 25 30

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
35 40 45

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
50 55 60

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
65 70 75 80

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
85 90 95

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 46
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 46

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 47
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 47

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser
115

<210> 48
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 48

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser Ala
115

<210> 49
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser Ala Ala
115

<210> 50
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 50

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser Ala Ala Ala
115

<210> 51
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 51

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser Gly
115

<210> 52
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanobody

<400> 52

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser Gly Gly
115

<210> 53
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 53

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser Gly Gly Gly
115

<210> 54
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 54

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser
115

<210> 55
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 55

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser Ala
115

<210> 56
<211> 117

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 56

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser Ala Ala
115

<210> 57
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 57

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser Ala Ala Ala
115

<210> 58
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 58

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser Gly
115

<210> 59
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 59

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser Gly Gly

115

<210> 60
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 60

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser Gly Gly Gly
115

<210> 61
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 61

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 62
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 62

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser
115

<210> 63
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 63

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser Ala
115

<210> 64
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 64

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser Ala Ala
115

<210> 65
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 65

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser Ala Ala Ala
115

<210> 66
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 66

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser Gly
115

<210> 67
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 67

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser Gly Gly
115

<210> 68
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 68

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser Gly Gly Gly
115

<210> 69
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 69

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser
115

<210> 70
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 70

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser Ala
115

<210> 71
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 71

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser Ala Ala
115

<210> 72
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 72

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser Ala Ala Ala
115

<210> 73
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 73

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser Gly
115

<210> 74
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 74

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser Gly Gly
115

<210> 75
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 75

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser Gly Gly Gly
115

<210> 76
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> C-terminal sequence

<400> 76

Val Thr Val Ser Ser
1 5

<210> 77
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> C-terminal sequence

<220>
<221> SITIO
<222> (6)..(6)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 77

Val Thr Val Ser Ser Xaa
1 5

<210> 78
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 78

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 79
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 79

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 80
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala
115

<210> 81
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 81

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala
115

<210> 82
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 82

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly
115

<210> 83
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 83

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly
115

<210> 84
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 84

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly
115

<210> 85
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 85

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 86
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 86

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 87
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 87

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala
115

<210> 88
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 88

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala
115

<210> 89
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 89

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly
115

<210> 90
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 90

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly
115

<210> 91
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 91

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly
115

<210> 92
<211> 128
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 92

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 93
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 93

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 94

<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 94

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 95
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de aminoácidos C-terminales

<400> 95

Val Lys Val Ser Ser
1 5

<210> 96
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de aminoácidos C-terminales

<400> 96

Val Gln Val Ser Ser
1 5

<210> 97
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de aminoácidos C-terminales

<220>
<221> SITIO
<222> (6)..(6)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 97

Val Lys Val Ser Ser Xaa
1 5

<210> 98
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de aminoácidos C-terminales

<220>
<221> SITIO
<222> (6)..(6)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 98

Val Gln Val Ser Ser Xaa
1 5

<210> 99
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 99

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
1 5 10

<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 100

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
1 5 10

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 101

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
1 5 10

<210> 102
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<400> 102

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
1 5 10

<210> 103
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 103

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser Xaa
1 5 10

<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 104

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser Xaa
1 5 10

<210> 105
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)

<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 105

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Xaa
1 5 10

<210> 106
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia FR4

<220>
<221> SITIO
<222> (12)..(12)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 106

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Xaa
1 5 10

<210> 107
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de aminoácidos C-terminales

<220>
<221> SITIO
<222> (2)..(2)
<223> X es independientemente K o Q

<220>
<221> SITIO
<222> (4)..(4)
<223> X es independientemente K o Q

<400> 107

Val Xaa Val Xaa Ser
1 5

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de aminoácidos C-terminales

<220>
<221> SITIO
<222> (2)..(2)
<223> X es independientemente K o Q

<220>
<221> SITIO
<222> (4)..(4)

<223> X es independientemente K o Q

<220>
<221> SITIO
<222> (6)..(6)
<223> Xaa significa (X)n, lo que significa prolongación C-terminal con n aminoácidos, en la que cada posición se elige independetemiente de cualquier aminoácido

<400> 108

Val Xaa Val Xaa Ser Xaa
1 5

<210> 109
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 109

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 110
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 110

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 111
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 111

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala
115

<210> 112
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 112

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala
115

<210> 113
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 113

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly
115

<210> 114
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 114

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly
115

<210> 115
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 115

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly
115

<210> 116
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 116

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 117
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 117

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 118
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 118

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala
115

<210> 119
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 119

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala
115

<210> 120
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 120

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly
115

<210> 121
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 121

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly
115

<210> 122
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 122

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly
115

<210> 123
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 123

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 124
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 124

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 125
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala
115

<210> 126
<211> 118
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 126

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala
115

<210> 127
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 127

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly
115

<210> 128

<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 128

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly
115

<210> 129
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 129

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly
115

<210> 130
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 130

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 131
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 131

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 132
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 132

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala
115

<210> 133
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 133

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala
115

<210> 134
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 134

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly
115

<210> 135
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 135

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly
115

<210> 136
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 136

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly
115

<210> 137
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 137

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 138
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 138

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 139
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 139

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 140
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 140

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 141
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 141

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 142
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 142

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 143
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 143

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 144
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 144

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 145
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 145

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 146
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 146

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 147
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 147

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 148
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 148

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 149
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 149

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 150
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 150

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 151
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 151

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 152
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 152

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 153
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 153

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 154
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 154

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 155
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 155

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 156
<211> 418
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 156

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile
195 200 205

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220

Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala

<210> 157
<211> 418
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 157

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn

20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile
195 200 205

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220

Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

370 375 380

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala

<210> 158
<211> 418
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 158

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile
195 200 205

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220

Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala

<210> 159
<211> 418
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 159

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile
195 200 205

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220

Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala

<210> 160
<211> 418
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 160

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Ala Gly Gly Ser Ile
195 200 205

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220

Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

325 330 335

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala

<210> 161
<211> 418
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 161

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile
195 200 205

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220

Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala

<210> 162
<211> 418
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 162

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile
195 200 205

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220

Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala

<210> 163
<211> 418
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 163

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Tyr Gly Gly Ser Ile
195 200 205

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220

Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala

<210> 164
<211> 418
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 164

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Ile
195 200 205

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220

Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
225 230 235 240

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Gly Trp Arg Glu Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala

<210> 165
<211> 418
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 165

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ser Ala Ser
165 170 175

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile
195 200 205

Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
210 215 220

Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp
225 230 235 240

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
290 295 300

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
305 310 315 320

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
325 330 335

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
340 345 350

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
355 360 365

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
370 375 380

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Ala

<210> 166
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 166

Arg Asn Ser Ala Gly
1 5

<210> 167
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 167

Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Thr Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 168
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 168

Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
1 5

<210> 169
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 169

Gly Leu Leu Phe Ser Arg Asn Ser Ala Gly
1 5 10

<210> 170

<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 170

Arg Ile Arg Met Gly Gly Ser Ile Asn
1 5

<210> 171
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 171

Trp Arg Thr Gly Phe Tyr Glu Tyr
1 5

<210> 172
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 172

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 173
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 173

Leu Pro Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala
1 5 10

<210> 174
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 174

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
1 5 10 15

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
20 25

<210> 175
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 175

Ser Gly Ser Gly Ser Pro Asn Phe
1 5

<210> 176
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 176

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 177
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 177

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 178
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 178

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 179
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 179

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 180
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 180

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 181
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 181

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 182
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 182

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 183
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 183

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 184
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 184

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 185
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 185

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 186
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 186

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 187
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 187

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 188
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 188

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 189
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 189

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 190
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 190

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 191
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 191

Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 192
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 192

Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 193
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 193

Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Gly Ser
1 5 10 15

Tyr Asp Ser

<210> 194
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 194

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 195
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 195

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 196
<211> 128

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 196

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 197
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 197

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 198
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 198

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 199
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 199

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser

115 120 125

<210> 200
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 200

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 201
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 201

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 202
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 202

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 203
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 203

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 204
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 204

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 205
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 205

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 206
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 206

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 207
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 207

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
100 105 110

Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 208
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 208

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 209
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 209

Leu Asp Arg Met Gly
1 5

<210> 210
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 210

Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 211
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 211

Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr
1 5

<210> 212
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 212

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 213
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 213

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 214
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 214

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 215
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 215

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 216
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 216

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 217
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 217

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Gln Ser
115

<210> 218
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 218

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 219
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 219

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 220
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 220

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 221
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 221

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 222
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 222

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 223
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 223

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 224
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 224

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 225
<211> 117
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 225

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Gln Ser
115

<210> 226
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 226

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 227

<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 227

Asn Tyr Asp Met Ala
1 5

<210> 228
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 228

Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 229
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 229

Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 230
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 230

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 231
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 231

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 232
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 232

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 233
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 233

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 234
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 234

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 235
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 235

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 236
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 236

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 237
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 237

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 238
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 238

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 239
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 239

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 240
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 240

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 241
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 241

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 242
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 242

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 243
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 243

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 244
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 244

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 245
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 245

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 246
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 246

Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 247
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 247

Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn
1 5 10

<210> 248

<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 248

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 249
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 249

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 250
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 250

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 251
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 251

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 252
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 252

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 253
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 253

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 254
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 254

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 255
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 256
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 256

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 257
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 257

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 258
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 258

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 259
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 259

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 260
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 260

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 261
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 261

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 262
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 262

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 263
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 263

Asn Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 264
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sequencia CDR

<400> 264

Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly
1 5 10 15

Asp Ser Val Lys Asp
20

<210> 265
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 265

Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu Tyr Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 266
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 266

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 267
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 267

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 268
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 268

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 269
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 269

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 270
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 270

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 271
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 271

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 272
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 272

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 273
<211> 128
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 273

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 274
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 274

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 275

<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 275

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 276
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 276

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 277
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 277

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 278
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 278

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 279
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 279

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr
50 55 60

Gly Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg
100 105 110

Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 280
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 280

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 281
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 281

Leu Asn Ala Met Ala
1 5

<210> 282
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 282

Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 283
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 283

Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 284
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 284

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 285
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 285

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 286
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 286

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 287
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 287

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 288
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 288

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 289
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 289

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Gln Ser
115

<210> 290
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 290

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 291
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 291

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 292
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 292

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 293
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 293

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 294
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 294

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 295
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 295

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 296
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 296

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 297
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 297

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Gln Ser
115

<210> 298
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 298

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 299
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 299

Leu Asn Ala Met Gly
1 5

<210> 300
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 300

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

Gly

<210> 301
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 301

Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser

1 5 10 15

<210> 302
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 302

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 303
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 303

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 304
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 304

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 305
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 305

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 306
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 306

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 307
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 307

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 308
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 308

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 309
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 309

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 310
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 310

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 311
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 311

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 312
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 312

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 313
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 313

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 314
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 314

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 315
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 315

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Pro Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 316
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 316

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 317
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 317

Asp Tyr Trp Met Tyr
1 5

<210> 318
<211> 17
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 318

Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 319
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 319

Ser Pro Ser Gly Phe Asn
1 5

<210> 320
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 320

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 321
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanobody

<400> 321

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 322
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 322

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 323
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 323

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 324
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 324

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser
115

<210> 325
<211> 115

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 325

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser
115

<210> 326
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 326

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 327
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 327

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 328
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 328

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 329
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 329

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 330
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 330

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 331
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 331

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 332
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 332

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser
115

<210> 333
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 333

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser
115

<210> 334
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 334

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 335
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 335

Thr Ala Asp Met Gly
1 5

<210> 336
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 336

Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 337
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 337

Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 338
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 338

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 339
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 339

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 340
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 340

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala

20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 341
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 341

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 342
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 342

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 343
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 343

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 344
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 344

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 345
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 345

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 346
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 346

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 347
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 347

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 348
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanobody

<400> 348

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 349
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 349

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 350
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 350

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 351
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 351

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ala
20 25 30

Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Gly Ile Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Glu Pro Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Arg Ser Pro Arg Tyr Ala Asp Gln Trp Ser Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 352
<211> 125

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 352

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 353
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 353

Tyr Tyr Ala Ile Gly
1 5

<210> 354
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 354

Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 355
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 355

Pro Ile Gly Leu Ser Ser Ser Cys Leu Leu Glu Tyr Asp Tyr Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 356
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 356

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 357
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 357

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 358
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 358

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 359
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 359

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 360
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 360

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 361
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 361

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 362
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 362

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 363
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 363

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 364
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 364

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 365
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 365

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 366
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 366

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 367
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 367

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 368
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 368

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 369
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 369

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 370
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 370

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 371
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 371

Asp Asp Tyr Ala Ile Gly
1 5

<210> 372
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 372

Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 373
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 373

Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 374
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 374

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 375
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 375

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 376
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 376

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser

115 120

<210> 377
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 377

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 378
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 378

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 379
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 379

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 380
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 380

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 381
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 381

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 382
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 382

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 383
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 383

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 384
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 384

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 385
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 385

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 386
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 386

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 387
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 387

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 388
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 388

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 389
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 389

Ser Tyr Pro Met Gly
1 5

<210> 390
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 390

Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 391
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 391

Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 392
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 392

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 393
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 393

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 394
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 394

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 395
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 395

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 396
<211> 126
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 396

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 397
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 397

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 398

<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 398

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 399
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 399

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 400
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 400

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 401
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 401

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 402
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 402

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 403
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 403

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 404
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 404

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 405
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 405

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 406
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 406

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 407
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 407

Ile Asn Tyr Met Gly
1 5

<210> 408
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 408

Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 409
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 409

Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser
1 5 10

<210> 410
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 410

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 411
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 411

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 412
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 412

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 413
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 413

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 414
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 414

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 415
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 415

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn

20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 416
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 416

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 417
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 417

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 418
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 418

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 419
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 419

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 420
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 420

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 421
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 421

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 422
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 422

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 423
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanobody

<400> 423

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Tyr Leu Ile Asn
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ile Gly Gly Thr Leu Tyr Asp Arg Arg Arg Phe Glu Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 424
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 424

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 425
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 425

Asn Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 426
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 426

Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 427
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 427

Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser Tyr Ala
1 5 10 15

Tyr

<210> 428
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 428

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 429
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 429

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 430
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 430

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 431
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 431

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 432
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 432

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 433
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 433

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 434
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 434

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 435
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 435

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 436
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 436

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 437
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 437

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 438
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 438

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120 125

<210> 439
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 439

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120 125

<210> 440
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 440

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120 125

<210> 441
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 441

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Arg Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Val Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Leu Val Gly Ser Gly Ser Asn Leu Gly Arg Gln Glu Ser
100 105 110

Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120 125

<210> 442
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 442

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 443
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 443

Ala Tyr Ile Met Gly
1 5

<210> 444
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 444

Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 445
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 445

Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 446
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 446

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 447
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 447

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 448
<211> 117

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 448

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 449
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 449

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 450
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 450

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 451
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 451

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Lys Ser

115

<210> 452
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 452

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 453
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 453

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 454
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 454

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 455
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 455

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 456
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 456

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser
115

<210> 457
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 457

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser
115

<210> 458
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 458

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Lys Ser
115

<210> 459
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 459

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Gly Gly Tyr Thr His Leu Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Ser Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Gln Ser
115

<210> 460
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 460

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 461
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 461

Thr Asp Thr Met Gly
1 5

<210> 462
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 462

Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 463
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 463

His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 464
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 464

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 465
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 465

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 466
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 466

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 467
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 467

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 468
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 468

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 469
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 469

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 470
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 470

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 471
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanobody

<400> 471

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 472
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 472

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 473
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 473

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 474
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 474

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 475
<211> 124

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 475

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 476
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 476

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 477
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 477

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 478
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 478

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 479
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 479

Asn Tyr Asn Met Gly
1 5

<210> 480
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 480

Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 481
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sequencia CDR

<400> 481

Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser Ser
1 5 10 15

<210> 482
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 482

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 483
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 483

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 484
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 484

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 485
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 485

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 486
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 486

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 487
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 487

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 488
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 488

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 489
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 489

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 490
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 490

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 491
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 491

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 492
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 492

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser
115 120

<210> 493
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 493

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser
115 120

<210> 494
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 494

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Ser
115 120

<210> 495
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 495

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr Ser
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Gln Ser
115 120

<210> 496
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 496

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 497
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 497

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 498
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanobody

<400> 498

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 499
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 499

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 500
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 500

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 501
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 501

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 502
<211> 115

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 502

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 503
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 503

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser
115

<210> 504
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 504

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser
115

<210> 505
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 505

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 506
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 506

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 507
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 507

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 508
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 508

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 509
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 509

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 510
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 510

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 511
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 511

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 512
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 512

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Lys Ser
115

<210> 513
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de Nanobody

<400> 513

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Gln Ser
115

<210> 514
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 514

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 515
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 515

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 516
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 516

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 517
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 517

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu

290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 518
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 518

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 519
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 519

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 520
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 520

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 521
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 521

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 522
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 522

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 523
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 523

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln

35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Ala

385

<210> 524
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 524

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 525
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 525

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 526
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 526

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 527
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 527

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 528
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 528

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 529
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 529

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 530
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 530

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 531
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 531

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 532
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 532

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 533
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 533

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 534
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción de Nanobody

<400> 534

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 535
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 535

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 536
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 536

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 537
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 537

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 538
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 538

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser

275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 539
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 539

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 540
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 540

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 541
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 541

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 542
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 542

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 543
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 543

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 544
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 544

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro

20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 545
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 545

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 546
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 546

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 547
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 547

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 548
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 548

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 549
<211> 387
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 549

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Leu Pro
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile Phe Asn Leu Leu Thr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln
35 40 45

Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
65 70 75 80

Asp Asn Ser Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Thr Ser Gly Ser Gly Ser Pro
100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu
290 295 300

Phe Val Ala Arg Ile Ser Gln Gly Gly Thr Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
340 345 350

Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Ser Pro Tyr Tyr Arg Gly Ser Ala Tyr Leu
355 360 365

Leu Ser Gly Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
370 375 380

Ser Ser Ala
385

<210> 550
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 550

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 551
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 551

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 552
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción de Nanobody

<400> 552

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 553
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 553

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 554
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 554

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 555
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 555

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 556
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 556

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 557
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 557

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 558
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 558

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 559
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 559

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 560
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 560

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 561
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 561

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 562
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 562

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Phe Asn Lys Tyr Val Thr

340 345 350

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 563
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 563

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 564
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 564

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 565
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 565

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 566
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 566

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 567
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 567

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 568
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 568

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg

275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 569
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 569

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 570
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 570

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 571
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 571

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 572
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 572

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 573
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 573

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 574
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 574

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile

210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 575
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 575

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 576
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 576

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 577
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 577

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

355 360 365

<210> 578
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 578

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 579
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 579

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 580
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 580

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met

145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 581
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 581

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 582
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 582

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 583
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 583

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly

290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 584
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 584

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 585
<211> 368
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 585

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp
20 25 30

Arg Met Gly Trp Tyr Arg His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Gly Gly Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Phe Asn Lys Tyr Val Thr Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
165 170 175

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile
210 215 220

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
260 265 270

Ala Ala Ser Arg Ser Ile Gly Arg Leu Asp Arg Met Gly Trp Tyr Arg
275 280 285

His Arg Pro Gly Glu Pro Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Gly Gly
290 295 300

Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Ile Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
325 330 335

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

Ser Arg Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360 365

<210> 586
<211> 247
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 586

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys

85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
245

<210> 587
<211> 247
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 587

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
245

<210> 588
<211> 247
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 588

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
245

<210> 589
<211> 247
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 589

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu

210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
245

<210> 590
<211> 247
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 590

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
245

<210> 591
<211> 247
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 591

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
245

<210> 592
<211> 247
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 592

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
245

<210> 593
<211> 247
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 593

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
245

<210> 594
<211> 247
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 594

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asp Ile Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Trp Cys
85 90 95

Ala Thr Asp Glu Glu Tyr Ala Leu Gly Pro Asn Glu Phe Asp Tyr Tyr
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
165 170 175

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
245

<210> 595
<211> 271
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 595

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190

Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255

Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 596
<211> 271
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 596

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190

Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255

Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 597
<211> 271
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 597

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190

Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255

Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 598
<211> 271
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 598

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190

Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp

195 200 205

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255

Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 599
<211> 271
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 599

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190

Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255

Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 600
<211> 271
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 600

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190

Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255

Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 601
<211> 271
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 601

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190

Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255

Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 602

<211> 271
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 602

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190

Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255

Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 603
<211> 271
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción de Nanobody

<400> 603

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
145 150 155 160

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
180 185 190

Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
195 200 205

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
245 250 255

Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
260 265 270

<210> 604
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 604

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 605
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 605

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 606
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 606

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 607
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 607

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 608
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 608

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 609
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 609

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 610
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 610

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 611
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 611

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 612
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 612

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 613
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 613

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp

290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 614
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 614

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 615
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 615

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 616
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 616

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 617

<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 617

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 618
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 618

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 619
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 619

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser

130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 620
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 620

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 621
<211> 377
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 621

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 622
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 622

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val

225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 623
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 623

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 624
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 624

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 625
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 625

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 626
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 626

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 627
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 627

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 628
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 628

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 629
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 629

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 630
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 630

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 631
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 631

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 632
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 632

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 633
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 633

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 634
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 634

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 635
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 635

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 636
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 636

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 637
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 637

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 638
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 638

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 639
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 639

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Gly Gly Leu Asn
20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Phe Gly Val Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Met Ser Ser Val Thr Arg Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
245 250 255

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
260 265 270

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Ala Met Gly Trp Phe
275 280 285

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp
290 295 300

Ser Glu Gly Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
325 330 335

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Pro
340 345 350

Pro Trp Gly Pro Leu Ile Tyr Ile Glu Ser Tyr Asp Ser Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 640
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 641
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 641

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 642
<211> 364
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 642

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 643
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 643

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 644
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 644

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 645
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 645

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 646
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 646

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 647
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 647

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 648
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 648

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 649
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 649

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 650
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 650

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 651
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 651

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 652
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 652

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 653
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 653

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 654
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 654

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 655
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 655

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 656
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 656

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 657
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción de Nanobody

<400> 657

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 658
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 658

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 659
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 659

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 660
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 660

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 661
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 661

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 662
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 662

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 663
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 663

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 664
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 664

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 665
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 665

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 666
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 666

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 667
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 667

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn

340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 668
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 668

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 669
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 669

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 670
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 670

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 671
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 671

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 672
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 672

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 673
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 673

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 674
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 674

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 675
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 675

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu
290 295 300

Ile Thr Lys Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ser Gly Phe Asn
340 345 350

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
355 360

<210> 676
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 676

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
245 250

<210> 677
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 677

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
245 250

<210> 678
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 678

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
245 250

<210> 679
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 679

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
245 250

<210> 680
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 680

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
245 250

<210> 681
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 681

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
245 250

<210> 682
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 682

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
245 250

<210> 683
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 683

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
245 250

<210> 684
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 684

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Leu Cys Ile Asp Ala Ser Asp Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
180 185 190

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
245 250

<210> 685
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 685

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
245

<210> 686
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 686

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
245

<210> 687
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 687

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
245

<210> 688
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 688

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
245

<210> 689
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 689

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
245

<210> 690
<211> 249
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 690

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
245

<210> 691
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 691

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
245

<210> 692
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 692

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
245

<210> 693
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 693

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Tyr Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Pro Ile Gly Leu Ile Gly Leu Asp Ala Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
245

<210> 694
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 694

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 695
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 695

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 696
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 696

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 697
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 697

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp

180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 698
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 698

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 699
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción de Nanobody

<400> 699

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 700
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 700

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser

225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 701
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 701

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 702
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 702

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 703
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 703

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 704
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 704

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 705
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 705

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
225 230 235 240

Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285

Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg
290 295 300

Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
325 330 335

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr Tyr Leu Ser Arg Asp
355 360 365

Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser
370 375 380

Ser Ala
385

<210> 706
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 706

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 707
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 707

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 708
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 708

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 709
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 709

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 710
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 710

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 711
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 711

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 712
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 712

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 713
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 713

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 714
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 714

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 715
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 715

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 716
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 716

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 717
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 717

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 718
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 718

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 719
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 719

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 720
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 720

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 721
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 721

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 722
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 722

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 723
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 723

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 724
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 724

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 725
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 725

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 726
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 726

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 727
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 727

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly

290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 728
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 728

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 729
<211> 375
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 729

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
275 280 285

Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
305 310 315 320

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
325 330 335

Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Ile Arg Pro Asp Thr
340 345 350

Tyr Leu Ser Arg Asp Tyr Arg Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Gln Val Ser Ser Ala
370 375

<210> 730
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 730

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 731

<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 731

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 732
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 732

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 733
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 733

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 734
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 734

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 735
<211> 382
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 735

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 736
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 736

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 737
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 737

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 738
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 738

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 739
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 739

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 740
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 740

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 741
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 741

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 742
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 742

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 743
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 743

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 744
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 744

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 745
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 745

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 746
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 746

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 747
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 747

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 748
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 748

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 749
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 749

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 750
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 750

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 751
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 751

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr

355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 752
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 752

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 753
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 753

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 754
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 754

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 755
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 755

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 756
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 756

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 757
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 757

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 758
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 758

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 759
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 759

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 760
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 760

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe

290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 761
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 761

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 762
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 762

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 763
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 763

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 764

<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 764

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Lys Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 765
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 765

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Leu
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Leu Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Gln Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

<210> 766
<211> 382
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción de Nanobody

<400> 766

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val His Ser Gly Pro Thr Phe Arg Thr Asp
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Asn Ser Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala His Arg Phe Val Val Gly Gly Asn Arg Val Glu Asp Trp Arg
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

130 135 140

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
180 185 190

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
195 200 205

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn
275 280 285

Tyr Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe
290 295 300

Val Ala Ala Val Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
305 310 315 320

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Ala Ala Tyr Arg Gly Thr Ala Ile Asn Val Arg Arg Ser Tyr
355 360 365

Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
370 375 380

REIVINDICACIONES

1. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada, en que: (i) el residuo aminoacídico en la posición 112 es K; dicho dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada contiene una prolongación C terminal $(X)_n$, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I), en el que las posiciones de los residuos aminoacídicos en el dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada se indican con la numeración de acuerdo con Kabat.

2. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 1, en el que (ii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es T; o (iii) el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de K o Q; y (iv) en cada uno de los casos (i) a (iii), el aminoácido en la posición 11 es preferiblemente V.

3. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada, en que el residuo aminoacídico en la posición 112 es K, en el que las posiciones de los residuos aminoacídicos en el dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada se indican con la numeración de acuerdo con Kabat.

4. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 3, que contiene una prolongación C terminal $(X)_n$, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I).

5. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada, en que:

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

en el que las posiciones de los residuos aminoacídicos en el dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada se indican con la numeración de acuerdo con Kabat.

6. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 5, en que el residuo aminoacídico en la posición 89 es T.

7. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 5, en que el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 11 es V.

8. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 5, en que el residuo aminoacídico en la posición 89 es L y el residuo aminoacídico en la posición 110 es uno de K o Q.

9. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en que dicho dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada contiene una prolongación C terminal (X)n, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I).

10. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada, en que:

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

en el que las posiciones de los residuos aminoacídicos en el dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada se indican con la numeración de acuerdo con Kabat.

11. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 10, en que dicho dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada contiene una prolongación C terminal (X)n, en que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo aminoacídico (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I).

12. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es un dominio VHH, dominio VHH humanizado o dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada camelizado.

13. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que puede unirse específicamente a seroalbúmina humana.

14. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 13, que tiene al menos un 80 %, preferiblemente al menos un 85 %, más preferiblemente al menos un 90 % tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia con al menos uno de Alb-1 (SEQ ID NO: 52 del documento WO 2006/122787), Alb-8 (SEQ ID NO: 46) y/o Alb-23 (SEQ ID NO:61).

15. Dominio variable individual de inmunoglobulina de cadena pesada de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en que:

- la CDR1 es la secuencia de aminoácidos SFGMS (SEQ ID NO:41);
- la CDR2 es la secuencia de aminoácidos SISGSGSDTLYADSVKG (SEQ ID NO:42);
- la CDR3 es la secuencia de aminoácidos GGSLSR (SEQ ID NO:43).

16. Colección de dominios variables individuales de inmunoglobulina de cadena pesada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

17. Colección de residuos de ácido nucleico que codifican dominios variables individuales de inmunoglobulina de cadena pesada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

18. Colección de acuerdo con la reivindicación 17, que es una colección de expresión.

19. Colección de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, que es una colección sintética.

20. Colección de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, que contiene al menos 100 secuencias diferentes, tal como al menos 1000 secuencias diferentes, en particular más de 10^5 secuencias diferentes, más en particular más de 10^6 secuencias diferentes, tal como de 10^8 a 10^{10} o más secuencias diferentes.

Figura 1

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

Fuente: http://www.bioc.uzh.ch/plueckthun/antibody/Numbering/NumFrame.html

Figura 2

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

Figura 2 (continuación)

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

Figura 2 (continuación)

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

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:40	Secuencia FR4 con prolongación C terminal	WGKGTQVTVQS$(X)_n$
SEQ ID NO:41	Secuencia CDR1	SFGMS
SEQ ID NO:42	Secuencia CDR2	SISGSGSDTLYADSVKG
SEQ ID NO:43	Secuencia CDR3	GGSLSR
SEQ ID NO:44	Referencia A.	HHHHHHEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSF GMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVSS
SEQ ID NO:45	Referencia B. SEQ ID NO:37 del documento WO 12/175741	HHHHHHEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSF GMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVSSA
SEQ ID NO:46	Alb-8 (documento WO 06/122787)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
SEQ ID NO:47	Alb-8 + 112K	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
SEQ ID NO:48	Alb-8 + 112K + A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA
SEQ ID NO:49	Alb-8 + 112K + AA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA A
SEQ ID NO:50	Alb-8 + 112K + AAA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA AA
SEQ ID NO:51	Alb-8 + 112K + G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG
SEQ ID NO:52	Alb-8 + 112K + GG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG G

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:53	Alb-8 + 112K + GGG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG GG
SEQ ID NO:54	Alb-8 + 112Q	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
SEQ ID NO:55	Alb-8 + 112Q + A	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA
SEQ ID NO:56	Alb-8 + 112Q + AA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA A
SEQ ID NO:57	Alb-8 + 112Q + AAA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA AA
SEQ ID NO:58	Alb-8 + 112Q + G	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG
SEQ ID NO:59	Alb-8 + 112Q + GG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG G
SEQ ID NO:60	Alb-8 + 112Q + GGG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG GG
SEQ ID NO:61	Alb-23 (documento WO 12/175400)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
SEQ ID NO:62	Alb-23 + 112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKS
SEQ ID NO:63	Alb-23 + 112K +A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA
SEQ ID NO:64	Alb-23 + 112K +AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA A
SEQ ID NO:65	Alb-23 + 112K +AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSA AA

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:66	Alb-23 + 112K +G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG
SEQ ID NO:67	Alb-23 + 112K +GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG G
SEQ ID NO:68	Alb-23 + 112K +GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVKSG GG
SEQ ID NO:69	Alb-23 + 112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQS
SEQ ID NO:70	Alb-23 + 112Q +A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA
SEQ ID NO:71	Alb-23 + 112Q +AA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA A
SEQ ID NO:72	Alb-23 + 112Q +AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSA AA
SEQ ID NO:73	Alb-23 + 112Q +G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG
SEQ ID NO:74	Alb-23 + 112Q +GG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG G
SEQ ID NO:75	Alb-23 + 112Q +GGG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVQSG GG
SEQ ID NO:76	Extremo C terminal	VTVSS
SEQ ID NO:77	Extremo C terminal con prolongación C terminal	$VTVSS(X)_n$
SEQ ID NO:78	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:79	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
SEQ ID NO:80	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA A
SEQ ID NO:81	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA AA
SEQ ID NO:82	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG
SEQ ID NO:83	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG G
SEQ ID NO:84	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GG
SEQ ID NO:85	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
SEQ ID NO:86	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:87	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA A
SEQ ID NO:88	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA AA
SEQ ID NO:89	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG
SEQ ID NO:90	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG G
SEQ ID NO:91	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución V89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTATYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GG
SEQ ID NO:92	Nanobody A usado en el ejemplo 6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWF RQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISR DNAKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFE YDYSGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:93	Nanobody B usado en el ejemplo 6	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
SEQ ID NO:94	Nanobody C usado en el ejemplo 6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYR HRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTV YLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTV SS

Figura 2 (continuación)

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

Figura 2 (continuación)

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

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:116	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
SEQ ID NO:117	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
SEQ ID NO:118	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA A
SEQ ID NO:119	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA AA
SEQ ID NO:120	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG
SEQ ID NO:121	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG G

Figura 2 (continuación)

SEQ ID NO:122	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVR QAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GG
SEQ ID NO:123	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSS
SEQ ID NO:124	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
SEQ ID NO:125	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA A
SEQ ID NO:126	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA AA
SEQ ID NO:127	Nanobody de unión a seroalbúmina con sustitución L11V + V89L + T110K	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG

Figura 2 (continuación)

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

Figura 2 (continuación)

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

Figura 3

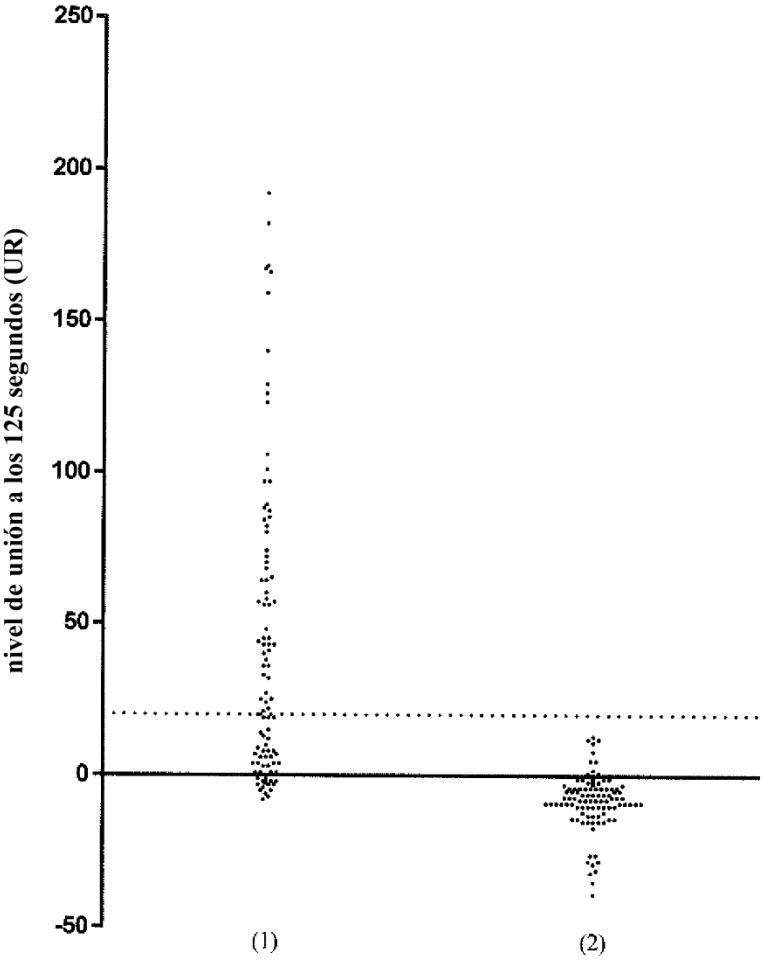
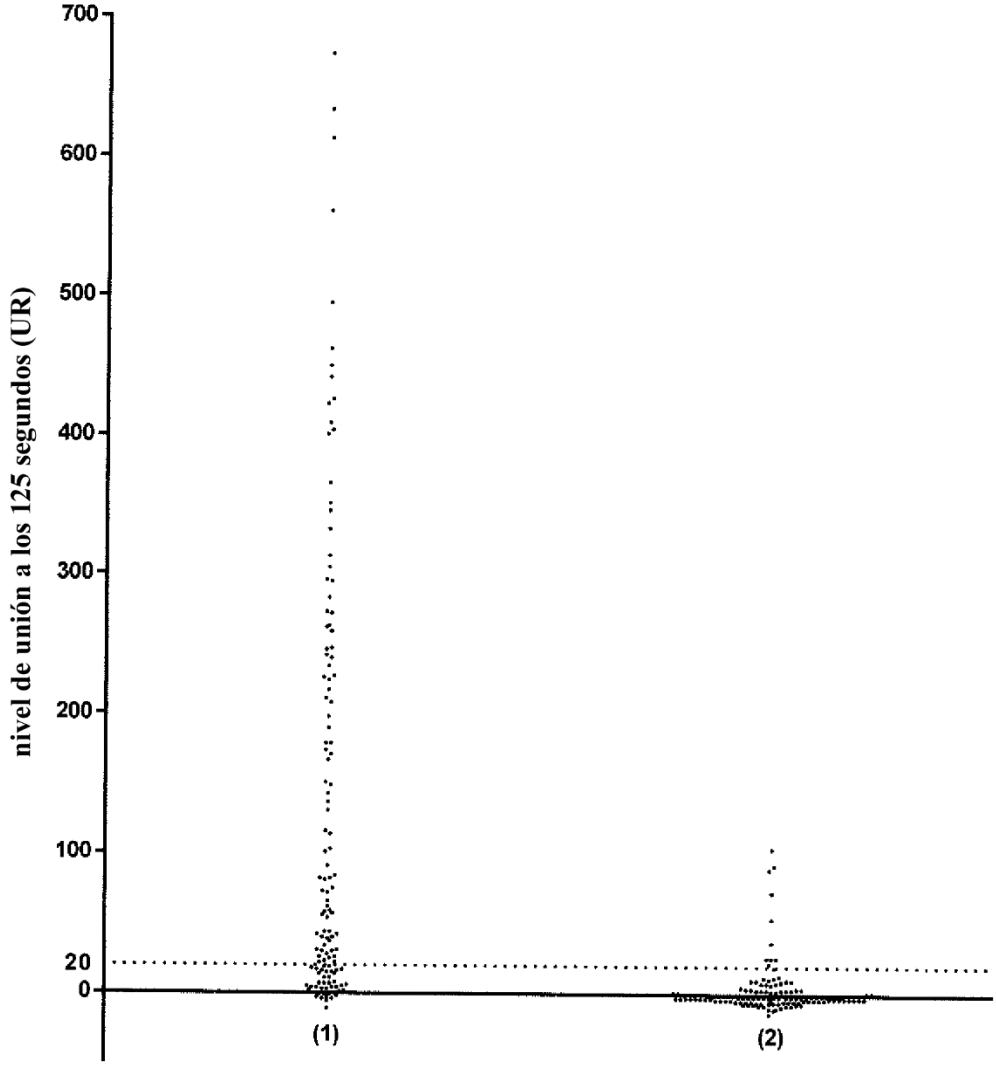


Figura 4


700
600
500
400
300
200
100
20
0
nivel de unión a los 125 segundos (UR)
(1)
(2)

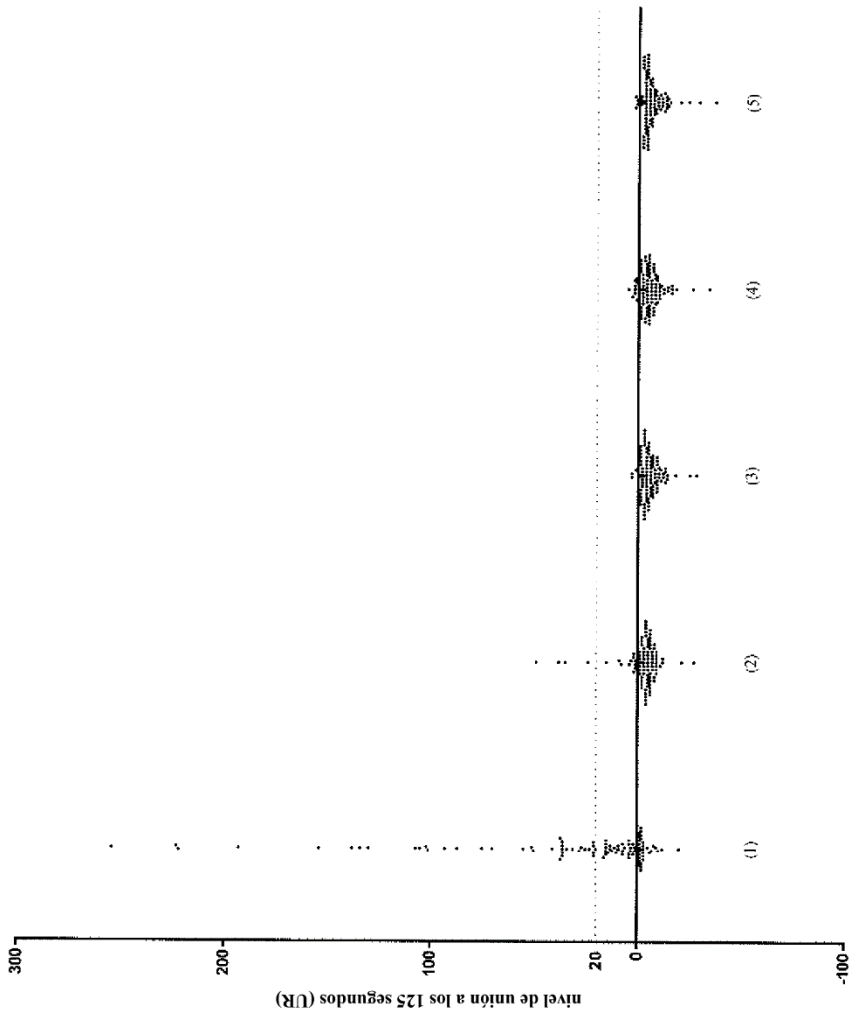


Figura 5

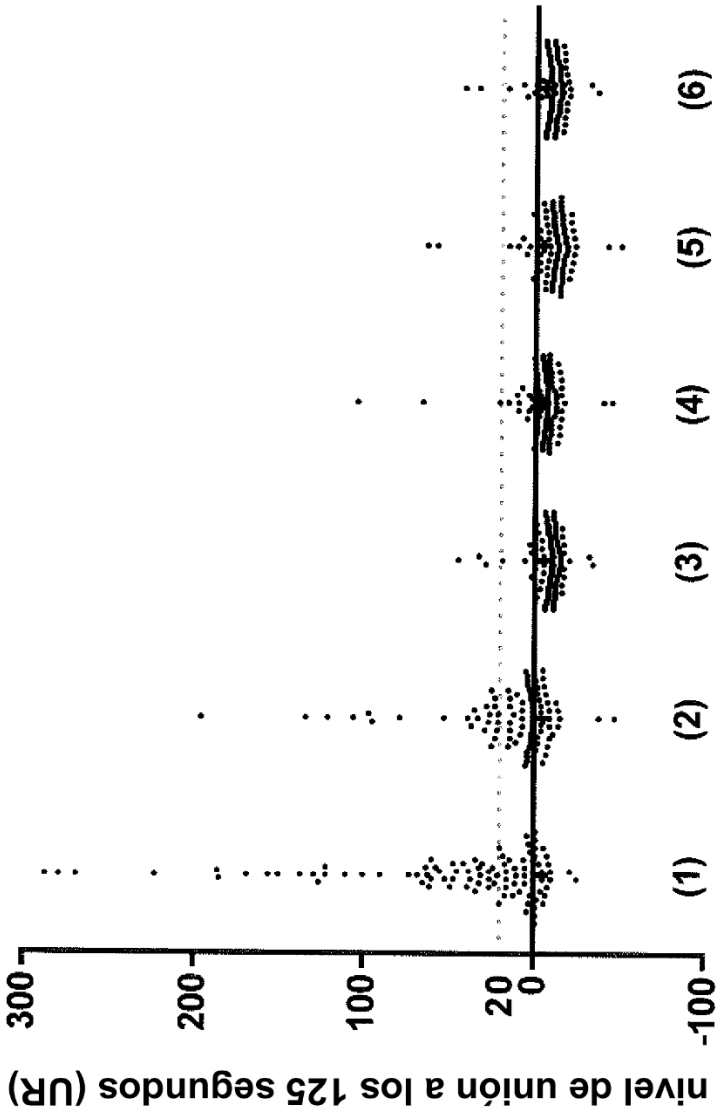

nivel de unión a los 125 segundos (UR)
300
200
100
20
0
-100
(1)
(2)
(3)
(4)
(5)
(6)

Figura 6

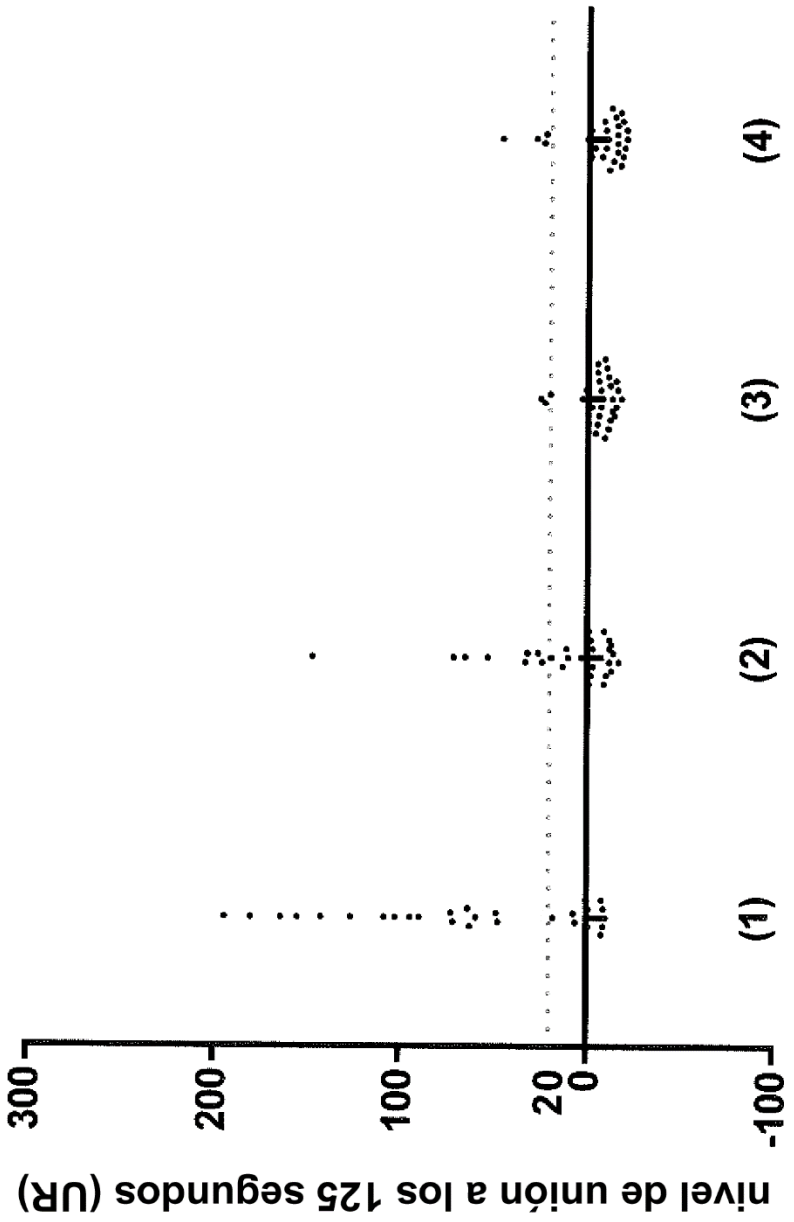


Figura 7

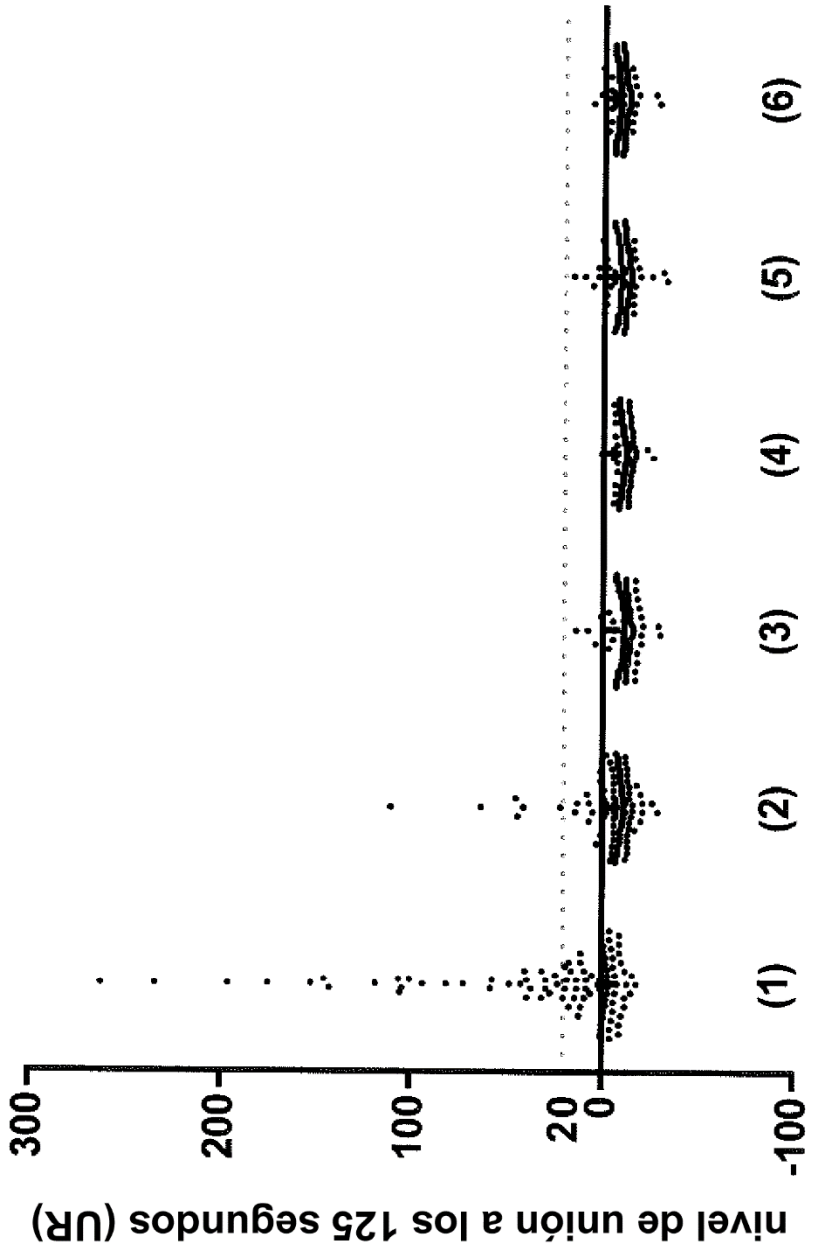

nivel de unión a los 125 segundos (UR)
300
200
100
20
0
-100
(1)
(2)
(3)
(4)
(5)
(6)

Figura 8

Figura 9A

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
A0194009G09 (referencia)	137 (495)(*)	EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKG RFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)	138 (523)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)	139 (524)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)	140 (525)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)	141 (526)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
(*) En las figuras 9A y 9B, el número entre paréntesis se refiere a la SEQ ID NO mediante la que esta secuencia está enumerada en la solicitud provisional de EE. UU. en trámite junto con la presente titulada "Kv1.3 binding immunoglobulins" (fecha de presentación: 16 de marzo de 2015; cesionario: Ablynx N.V.).		

Figura 9A (continuación)

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)	142 (527)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)	143 (528)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)	144 (529)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)	145 (530)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)	146 (531)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS

Figura 9A (continuación)

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G)	147 (532)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L, T97E)	148 (533)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G,T97E)	149 (534)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G)	150 (535)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L, T97E)	151 (536)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G,T97E)	152 (537)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS

Figura 9A (continuación)

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G)	153 (538)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L, T97E)	154 (539)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSS
A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L, S94G,T97E)	155 (540)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSS

Figura 9B

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-ALB82-A(**)	156 (514) (*)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-ALB82-A	157 (515)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
(*) En las figuras 9A y 9B, el número entre paréntesis se refiere a la SEQ ID NO mediante la que esta secuencia está enumerada en la solicitud provisional de EE. UU. en trámite junto con la presente titulada "Kv1.3 binding immunoglobulins" (fecha de presentación: 16 de marzo de 2015; cesionario: Ablynx N.V.). (**) "ALB82" se refiere a la secuencia de la SEQ ID NO:109		

Figura 9B (continuación)

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-ALB82-A	158 (516)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG KQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWG QGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-ALB82-A	159 (517)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG KQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWG QGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53A,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-ALB82-A	160 (518)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRAGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG KQREFVARIRAGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWG QGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

Figura 9B (continuación)

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-A0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G)-35GS-ALB82-A	161 (519)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-A0194009G09 L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,T97E)-35GS-ALB82-A	162 (520)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSSWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Y,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-ALB82-A	163 (521)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRYGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

Figura 9B (continuación)

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
A0194009G09 (E1D,L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-0194009G09 (L11V,A14P,G19R,M53Q,T62S,A74S,K83R,V89L,S94G,T97E)-35GS-ALB82-A	164 (522)	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRQGGSINYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG KQREFVARIRQGGSINYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCSGWREGFYEYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRL SCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
A0194009G09(E1D)-35GS-A0194009G09-35GS-ALB8-A (Refernia)	165 (497)	DVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPGKQREFVARIRMGGSINYADTVKG RFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCSASGLLFSRNSAGWYRQAPG KQREFVARIRMGGSINYADTVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCSSWRTGFYEYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA

Figura 9C

Clon	SEQ ID NO:	Secuencia
CDR1 (Kabat)	166	RNSAG
CDR2 (Kabat)	167	RIRMGGSINYADTVKG
CDR3 (Kabat)	168	WRTGFYEY
CDR1 (Abm)	169	GLLFSRNSAG
CDR2 (Abm)	170	RIRMGGSIN
CDR3 (Abm)	171	WRTGFYEY

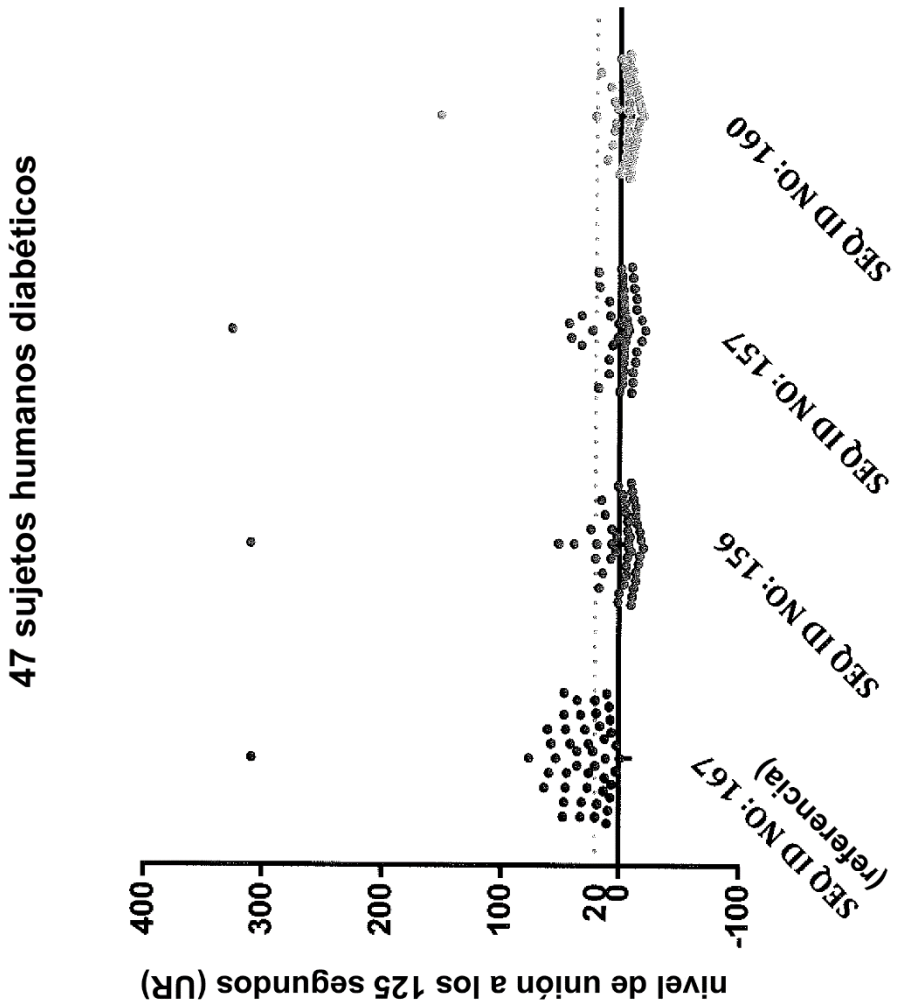

47 sujetos humanos diabéticos
nivel de unión a los 125 segundos (UR)
400
300
200
100
20
0
-100
SEQ ID NO: 167 (referencia)
SEQ ID NO: 156
SEQ ID NO: 157
SEQ ID NO: 160

Figura 10

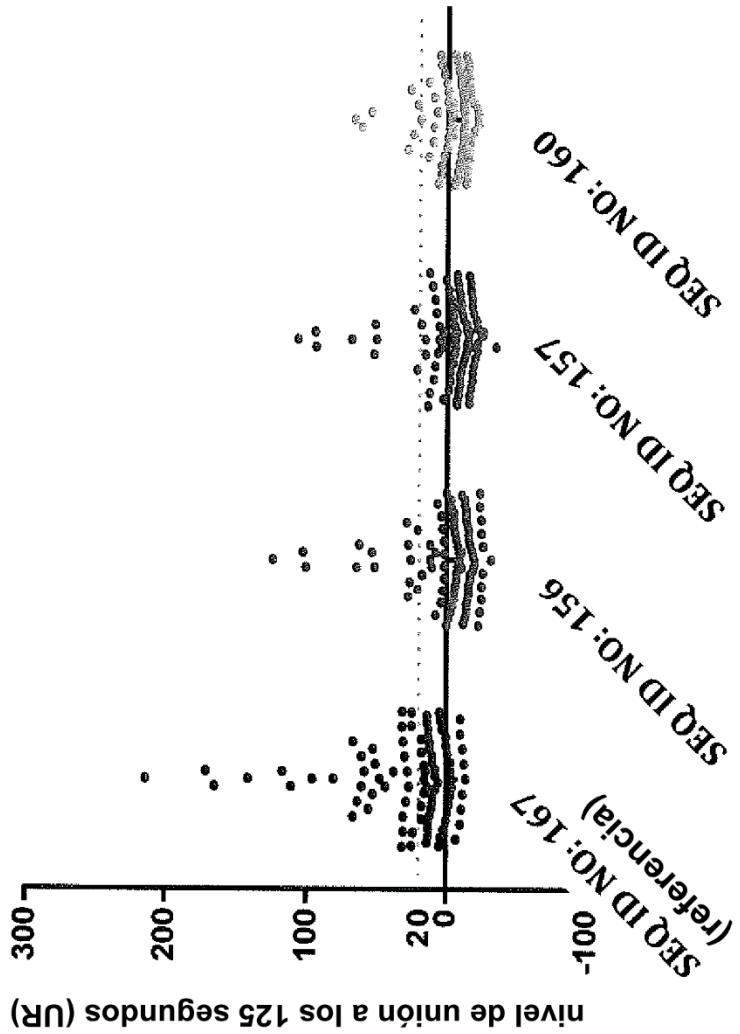

90 sujetos humanos sanos
nivel de unión a los 125 segundos (UR)
300
200
100
20
0
-100
SEQ ID NO: 167 (referencia)
SEQ ID NO: 156
SEQ ID NO: 157
SEQ ID NO: 160

Figura 11

Figura 12A

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
172	Ninguna (referencia)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVSS
173	CDR1	LPASGNIFNLLTIA
174	CDR2	APGKGRELVATINSGSRTYYADSVKG
175	CDR3	SGSGSPNF
176	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVKVSS
177	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVQVSS
178	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVKVSS
179	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVQVSS
180	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVKS
181	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVQS
182	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTATYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVSS
183	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVSS
184	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVKVSS
185	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVQVSS
186	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVKVSS
187	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVQVSS
188	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVKS
189	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAW YRQAPGKGRELVATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYL QMNSLRPEDTAVYYCQTSGSGSPNFWGQGTLVTVQS

Figura 12B

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
190	Ninguna (referencia)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSS
191	CDR1	SYAMG
192	CDR2	RISQGGTAIYYADSVKG
193	CDR3	DPSPYYRGSAYLLSGSYDS
194	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSS
195	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSS
196	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSS
197	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSS
198	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVKS
199	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVQS
200	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTATYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSS
201	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSS
202	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSS
203	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSS
204	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSS

Figura 12B (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
205	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSS
206	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVKS
207	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGK GREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVQS

Figura 13

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
208	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS
209	CDR1	LDRMG
210	CDR2	TITGGSSINYGDSVKG
211	CDR3	NKYVTSRDT
212	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSS
213	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSS
214	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSS
215	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSS
216	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVKS
217	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVQS
218	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTATYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS
219	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS
220	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSS
221	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSS
222	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSS

Figura 13 (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
223	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSS
224	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVKS
225	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVQS

Figura 14

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
226	Ninguna (referencia)	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVSS
227	CDR1	NYDMA
228	CDR2	SIDTGGDITHYADSVKG
229	CDR3	DEEYALGPNEFDY
230	89L + 110K	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
231	89L + 110Q	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS
232	110K	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
233	110Q	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS
234	112K	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVKS
235	112Q	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVQS
236	89T	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTATYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVSS
237	11V + 89L	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVSS
238	11V + 89L + 110K	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
239	11V + 89L + 110Q	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS

Figura 14 (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
240	11V + 110K	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVKVSS
241	11V + 110Q	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVQVSS
242	11V + 112K	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVKS
243	11V + 112Q	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPG KRPEWVSSIDTGGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYWCATDEEYALGPNEFDYYGQGTLVTVQS

Figura 15A

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
244	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVSS
245	CDR1	SYAMS
246	CDR2	GIKSSGDSTRYAGSVKG
247	CDR3	SRVSRTGLYTYDN
248	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
249	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS
250	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
251	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS
252	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVKS
253	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVQS
254	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTATYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVSS
255	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVSS
256	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
257	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS

Figura 15A (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
258	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVKVSS
259	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVQVSS
260	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVKS
261	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAKSRVSRTGLYTYDNRGQGTLVTVQS

Figura 15B

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
262	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSS
263	CDR1	NYAMG
264	CDR2	AITRSGVRSGVSAIYGDSVKD
265	CDR3	SAIGSGALRRFEYDY
266	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSS
267	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSS
268	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSS
269	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSS
270	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVKS
271	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVQS
272	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTATYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSS
273	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSS
274	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSS
275	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSS

Figura 15B (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
276	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSS
277	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSS
278	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVKS
279	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRQAPG KEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVQS

Figura 16A

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
280	Ninguna (referencia)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVSS
281	CDR1	LNAMA
282	CDR2	GIFGVGSTRYADSVKG
283	CDR3	SSVTRGSSDY
284	89L + 110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
285	89L + 110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS
286	110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
287	110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS
288	112K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVKS
289	112Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVQS
290	89T	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTATYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVSS
291	11V + 89L	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVSS
292	11V + 89L + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
293	11V + 89L + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS

Figura 16A (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
294	11V + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVKVSS
295	11V + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVQVSS
296	11V + 112K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVKS
297	11V + 112Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPG KERELVAGIFGVGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCRMSSVTRGSSDYWGQGTLVTVQS

Figura 16B

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
298	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSS
299	CDR1	LNAMG
300	CDR2	AIDWSEGNKDYADSVKG
301	CDR3	DTPPWGPLIYIESYDS
302	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSS
303	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSS
304	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSS
305	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSS
306	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVKS
307	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVQS
308	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTATYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSS
309	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSS
310	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSS
311	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSS

Figura 16B (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
312	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSS
313	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSS
314	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVKS
315	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTYYLNAMGWFRQAPG KEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVQS

Figura 17A

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
316	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSS
317	CDR1	DYWMY
318	CDR2	EINTNGLITKYPDSVKG
319	CDR3	SPSGFN
320	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
321	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS
322	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
323	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS
324	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVKS
325	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVQS
326	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTATYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSS
327	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSS
328	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
329	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS

Figura 17A (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
330	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSS
331	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSS
332	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVKS
333	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPG KGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCARSPSGFNRGQGTLVTVQS

Figura 17B

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
334	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVSS
335	CDR1	TADMG
336	CDR2	RISGIDGTTYYDEPVKG
337	CDR3	PRYADQWSAYDY
338	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVKVSS
339	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVQVSS
340	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVKVSS
341	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVQVSS
342	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVKS
343	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVQS
344	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTATYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVSS
345	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVSS
346	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVKVSS
347	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTALYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVQVSS

Figura 17B (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
348	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVKVSS
349	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVQVSS
350	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVKS
351	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGWFRQAPGK GREFVSRISGIDGTTYYDEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRP EDTAVYYCRSPRYADQWSAYDYWGQGTLVTVQS

Figura 18A

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
352	Ninguna (referencia)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVSS
353	CDR1	YYAIG
354	CDR2	CIDASDDITYYADSVKG
355	CDR3	PIGLSSSCLLEYDYDY
356	89L + 110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVKVSS
357	89L + 110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVQVSS
358	110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVKVSS
359	110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVQVSS
360	112K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVKS
361	112Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVQS
362	89T	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKE REGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRP EDTATYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVSS
363	11V + 89L	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVSS
364	11V + 89L + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVKVSS
365	11V + 89L + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTALYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVQVSS

Figura 18A (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
366	11V + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVKVSS
367	11V + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVQVSS
368	11V + 112K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVKS
369	11V + 112Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGK EREGVLCIDASDDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLR PEDTAVYYCATPIGLSSSCLLEYDYDYWGQGTLVTVQS

Figura 18B

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
370	Ninguna (referencia)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVSS
371	CDR1	DDYAIG
372	CDR2	SISSTYGLTYYADSVKG
373	CDR3	TPIGLIGLDAYEYDY
374	89L + 110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
375	89L + 110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS
376	110K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
377	110Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS
378	112K	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVKS
379	112Q	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVQS
380	89T	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTATYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVSS
381	11V + 89L	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVSS
382	11V + 89L + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
383	11V + 89L + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS

Figura 18B (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
384	11V + 110K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVKVSS
385	11V + 110Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVQVSS
386	11V + 112K	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVKS
387	11V + 112Q	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGE EREGVSSISSTYGLTYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRP EDTAVYYCAATPIGLIGLDAYEYDYWGQGTLVTVQS

Figura 19

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
388	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSS
389	CDR1	SYPMG
390	CDR2	SITGSGGSTYYADSVKG
391	CDR3	YIRPDTYLSRDYRKYDY
392	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
393	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS
394	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
395	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS
396	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVKS
397	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVQS
398	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTATYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSS
399	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSS
400	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
401	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS

Figura 19 (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
402	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSS
403	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSS
404	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVKS
405	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGK GREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVQS

Figura 20A

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
406	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVSS
407	CDR1	INYMG
408	CDR2	TLTSGGSTNYAGSVKG
409	CDR3	GGTLYDRRRFES
410	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
411	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS
412	110K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
413	110Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS
414	112K	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVKS
415	112Q	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVQS
416	89T	EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGKQ RELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTATYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVSS
417	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVSS
418	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
419	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTALYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS

Figura 20A (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
420	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVKVSS
421	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS
422	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVTVKS
423	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQPGGSLRISCAASGSIYLINYMGWYRQAPGK QRELVATLTSGGSTNYAGSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCNIGGTLYDRRRFESWGQGTLVQVSS

Figura 20B

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
424	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVSS
425	CDR1	NYAMG
426	CDR2	AITPRAFTTYYADSVKG
427	CDR3	QLVGSGSNLGRQESYAY
428	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVKVSS
429	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVQVSS
430	110K	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVKVSS
431	110Q	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVQVSS
432	112K	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVKS
433	112Q	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVQS
434	89T	EVQLVESGGGLVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGK ERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSLK PEDTATYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVSS
435	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVSS
436	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVKVSS
437	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTALYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVQVSS

Figura 20B (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
438	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVKVSS
439	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVQVSS
440	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVKS
441	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQTGASLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPG KERERVAAITPRAFTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMVSL KPEDTAVYYCAAQLVGSGSNLGRQESYAYWGQGTLVTVQS

Figura 20C

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
442	Ninguna (referencia)	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVSS
443	CDR1	AYIMG
444	CDR2	GIWSGGYTHLADSAKG
445	CDR3	GIWSGGYTHLADSAKG
446	89L + 110K	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
447	89L + 110Q	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS
448	110K	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
449	110Q	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS
450	112K	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVKS
451	112Q	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVKS
452	89T	EVQLVESGGGLVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTATYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVSS
453	11V + 89L	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVSS
454	11V + 89L + 110K	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
455	11V + 89L + 110Q	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTALYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS

Figura 20C (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
456	11V + 110K	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVKVSS
457	11V + 110Q	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVQVSS
458	11V + 112K	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVKS
459	11V + 112Q	EVQLVESGGGVVQAGESLTLSCAASGRTLSAYIMGWFRQAPGK EREFVAGIWSGGYTHLADSAKGRFSISRDNAKNTVYLQMNGLK PEDTAVYYCAAGLRGRQYSNWGQGTLVTVQS

Figura 21A

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
460	principal	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVSS
461	CDR1	TDTMG
462	CDR2	AVTWNSGRINYADSVKG
463	CDR3	HRFVVGGNRVEDWRY
464	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVKVSS
465	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVQVSS
466	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVKVSS
467	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVQVSS
468	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVKS
469	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVQS
470	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTATLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVSS
471	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVSS
472	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVKVSS
473	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVQVSS

Figura 21A (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
474	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVKVSS
475	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVQVSS
476	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVKS
477	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGK GREFVAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGTLVTVQS

Figura 21B

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
478	principal	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSS
479	CDR1	NYNMG
480	CDR2	AVSRSGVSTYYADSVKG
481	CDR3	AYRGTAINVRRSYSS
482	89L + 110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSS
483	89L + 110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVQVSS
484	110K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSS
485	110Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVQVSS
486	112K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVKS
487	112Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVQS
488	89T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPGK GREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSL RPEDTATYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSS
489	11V + 89L	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSS
490	11V + 89L + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSS
491	11V + 89L + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTALYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSS

Figura 21B (continuación)

SEQ ID	Mutación o mutaciones	Secuencia
492	11V + 110K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSS
493	11V + 110Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVQVSS
494	11V + 112K	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVKS
495	11V + 112Q	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVQS

Figura 22

SEQ ID	Secuencia
514	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
515	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
516	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
517	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
518	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
519	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 22 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
520	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
521	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
522	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
523	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
524	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
525	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 22 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
526	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
527	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
528	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
529	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
530	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
531	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 22 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
532	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
533	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
534	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
535	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
536	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
537	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 22 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
538	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
539	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
540	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
541	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
542	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
543	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 22 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
544	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
545	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
546	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA
547	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVTVSSA
548	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVKVSSA
549	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRIFSLPASGNIFNLLTIAWYRQAPGKGREL VATINSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKKTVYLQMNSLRPEDTALYYCQTSGSGSP NFWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRL SCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKGREFVARISQGGTAIYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDPSPYYRGSAYLLSGSYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 23

SEQ ID	Secuencia
550	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
551	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
552	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
553	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
554	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA

Figura 23 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
555	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
556	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
557	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
558	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
559	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA

Figura 23 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
560	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
561	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
562	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
563	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
564	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA

Figura 23 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
565	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
566	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
567	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
568	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
569	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA

Figura 23 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
570	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
571	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
572	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
573	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
574	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA

Figura 23 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
575	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
576	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
577	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
578	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
579	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA

Figura 23 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
580	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
581	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
582	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA
583	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSSA
584	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVKVSSA
585	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSI NYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGS LSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAL YYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVQVSSA

Figura 24

SEQ ID	Secuencia
586	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
587	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
588	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
589	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
590	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
591	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
592	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
593	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
594	DVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYDMAWVRQAPGKRPEWVSSIDT GGDITHYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYWCATDEEYALGPN EFDYYGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFR SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA

Figura 25

SEQ ID	Secuencia
595	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSSA
596	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSSA
597	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSSA
598	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVKVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSSA
599	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVKVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSSA
600	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVKVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSSA
601	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVQVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVTVSSA
602	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVQVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVKVSSA
603	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSG DSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKSRVSRTGLYTYD NRGQGTLVQVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSC AASGRTFNNYAMGWFRQAPGKEREFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTLVQVSSA

Figura 26

SEQ ID	Secuencia
604	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
605	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
606	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
607	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
608	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
609	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 26 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
610	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
611	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
612	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
613	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
614	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
615	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 26 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
616	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
617	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
618	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
619	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
620	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
621	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 26 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
622	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
623	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
624	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
625	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
626	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
627	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 26 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
628	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
629	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
630	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
631	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
632	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
633	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 26 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
634	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
635	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
636	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA
637	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVTVSSA
638	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVKVSSA
639	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSIGGLNAMAWYRQAPGKERELVAGIFGV GSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCRMSSVTRGSSDYWG QGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAL YYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS GRTYYLNAMGWFRQAPGKEREFVAAIDWSEGNKDYADSVKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRPEDTALYYCAADTPPWGPLIYIESYDSWGQGTLVQVSSA

Figura 27

SEQ ID	Secuencia
640	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
641	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
642	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
643	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
644	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
645	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

Figura 27 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
646	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
647	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
648	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
649	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
650	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
651	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

Figura 27 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
652	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
653	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
654	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
655	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
656	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
657	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

Figura 27 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
658	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
659	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
660	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
661	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
662	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
663	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

Figura 27 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
664	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
665	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
666	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
667	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
668	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
669	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

Figura 27 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
670	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
671	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
672	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA
673	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVTVSSA
674	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVKVSSA
675	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTN GLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTL VQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCT IGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTF SDYWMYWVRQAPGKGLEWVSEINTNGLITKYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRPEDTALYYCARSPSGFNRGQGTLVQVSSA

Figura 28A

SEQ ID	Secuencia
676	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
677	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
678	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
679	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
680	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
681	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
682	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
683	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
684	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILDYYAIGWFRQAPGKEREGVLCIDAS DDITYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCATPIGLSSSCLLE YDYDYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA

Figura 28B

SEQ ID	Secuencia
685	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
686	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
687	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
688	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
689	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
690	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA
691	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
692	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSA
693	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFDDYAIGWFRQAPGEEREGVSSISSTYGL TYYADSVKGRFTISSDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAATPIGLIGLDAYEYDYW GQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALY YCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSA

Figura 29

SEQ ID	Secuencia
694	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
695	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
696	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
697	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
698	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
699	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

Figura 29 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
700	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
701	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
702	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
703	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
704	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
705	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGG STYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYR KYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

Figura 29 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
706	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
707	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
708	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
709	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
710	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
711	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

Figura 29 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
712	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
713	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
714	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
715	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
716	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
717	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV KVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

Figura 29 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
718	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
719	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
720	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
721	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
722	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
723	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

Figura 29 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
724	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
725	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
726	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA
727	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVTVSSA
728	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVKVSSA
729	EVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLV QVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTI GGSLSRSSQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYPMGWFRQAPGKGREFVSSITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNS LRPEDTALYYCAAYIRPDTYLSRDYRKYDYWGQGTLVQVSSA

Figura 30

SEQ ID	Secuencia
730	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
731	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
732	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
733	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
734	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA

Figura 30 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
735	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
736	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
737	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
738	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
739	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

Figura 30 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
740	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
741	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
742	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
743	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
744	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

Figura 30 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
745	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
746	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
747	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
748	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
749	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA

Figura 30 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
750	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
751	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
752	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
753	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVKVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
754	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

Figura 30 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
755	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
756	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
757	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
758	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
759	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

Figura 30 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
760	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
761	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA
762	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVKVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
763	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
764	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVKVSSA

Figura 30 (continuación)

SEQ ID	Secuencia
765	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTALLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVVG GNRVEDWRYWGQGTLVQVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGVVQPGNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTALYYCTIGGSLSRSSQGTLVQVSSG GGGSGGGSEVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAPG KGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTALY YCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA
766	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREFVAAVT WNSGRINYADSVKGRFTISRDNSKNTAYLQMNSLRPEDTAVYYCAAHRFVV GGNRVEDWRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSL RLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS GGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYNMGWFRQAP GKGREFVAAVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAV YYCAAAYRGTAINVRRSYSSWGQGTLVTVSSA

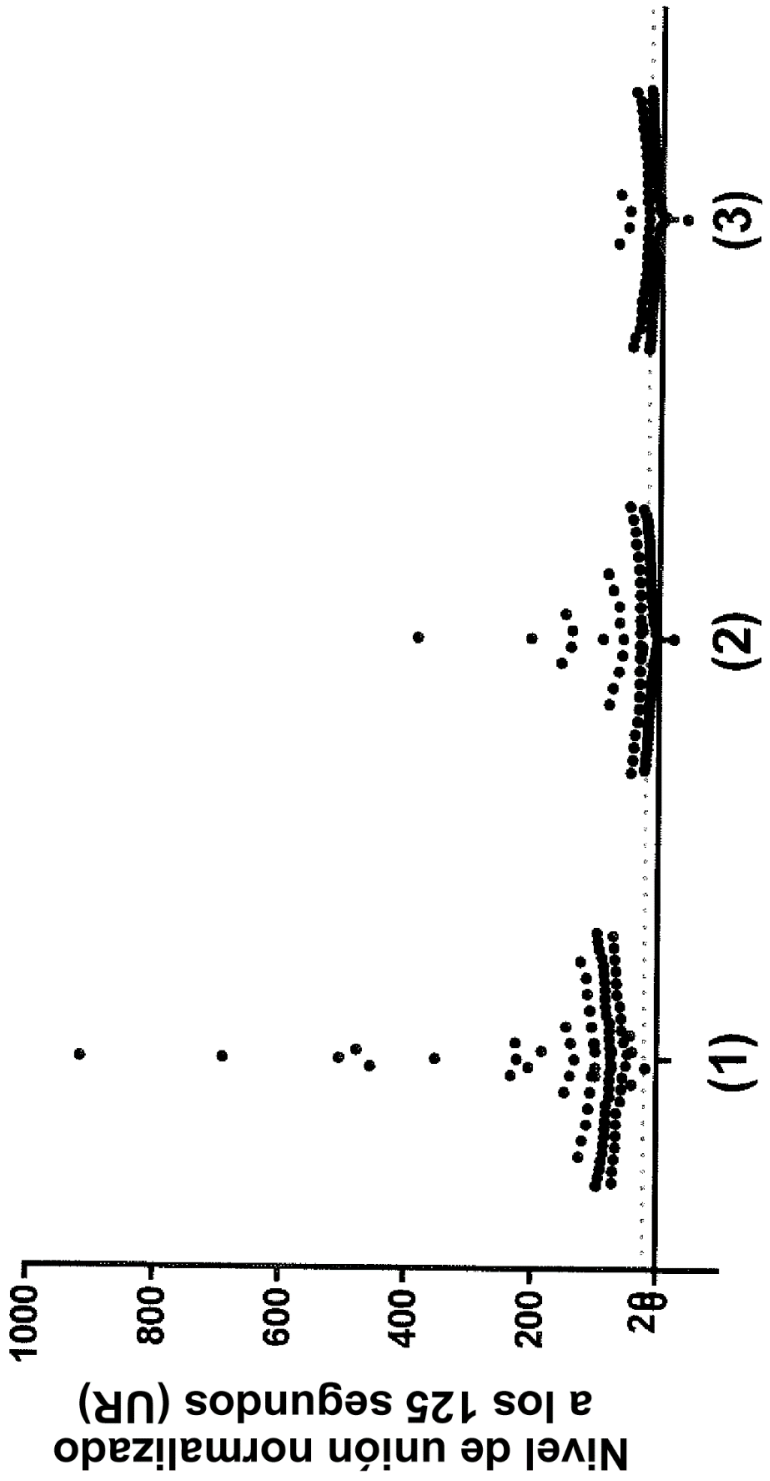

Nivel de unión normalizado
a los 125 segundos (UR)
1000
800
600
400
200
2θ
(1)
(2)
(3)

Figura 31A

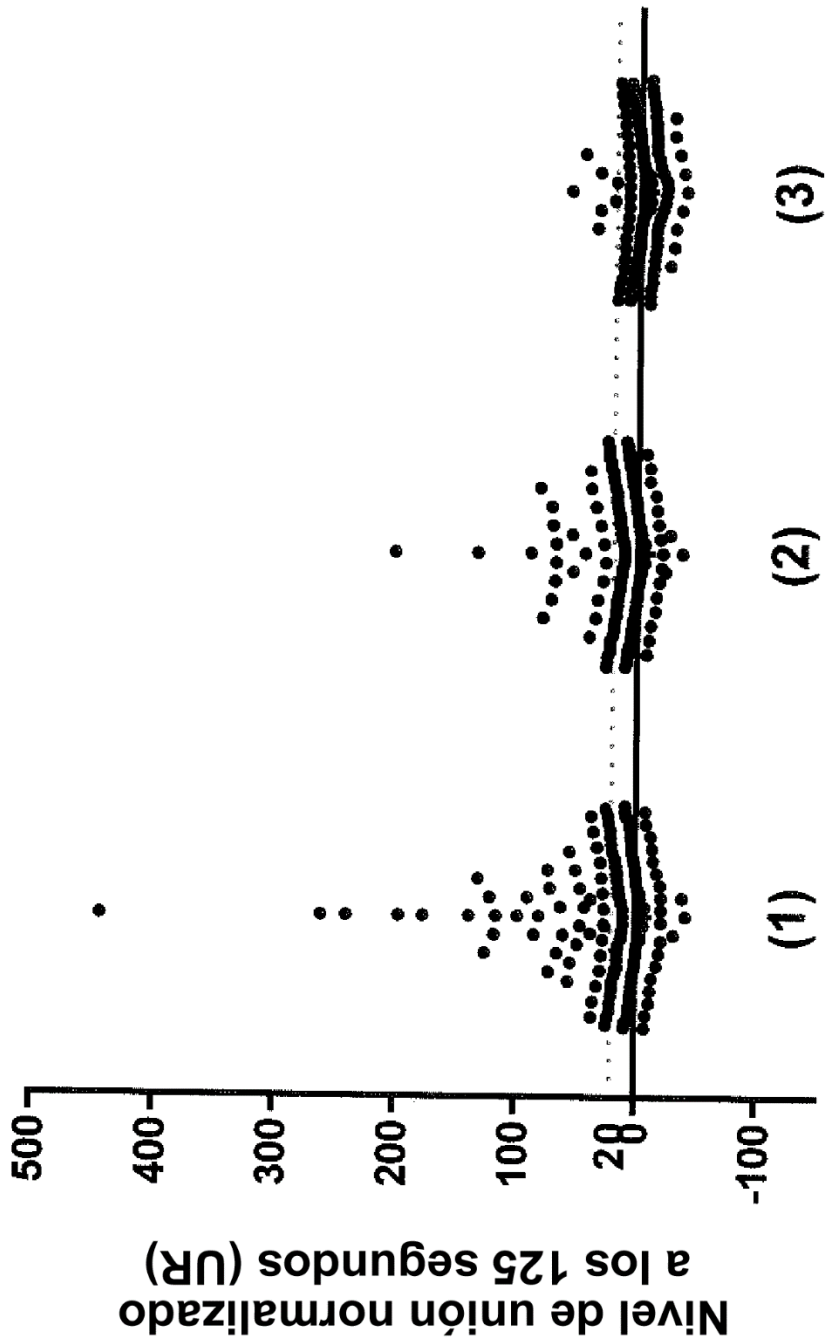

Nivel de unión normalizado
a los 125 segundos (UR)
500
400
300
200
100
0
-100
(1)
(2)
(3)

Figura 31B