

MATERIALES Y MÉTODOS PARA EL BIOTRANSPORTE MULTIDIRECCIONAL

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 62/940.232, presentada el 25 de noviembre de 2019, la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 62/940.228, presentada el 25 de noviembre de 2019, la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 62/940.220, presentada el 25 de noviembre de 2019, la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 62/940.208, presentada el 25 de noviembre de 2019, la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 62/940.206, presentada el 25 de noviembre de 2019, la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 62/940.200, presentada el 25 de noviembre de 2019, la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 62/940.196, presentada el 25 de noviembre de 2019, la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 62/882.387, presentada el 2 de agosto de 2019, la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 62/882.361, presentada el 2 de agosto de 2019, la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 62/882.346, presentada el 2 de agosto de 2019 y la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 62/882.291, presentada el 2 de agosto de 2019, cada una de las cuales se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

Esta solicitud incorpora como referencia un listado de secuencias presentado con esta solicitud como un formato de texto, titulado “14620-204-228_SL.txt”, creado el 28 de julio de 2020 y que tiene un tamaño de 169.502 bytes.

1. CAMPO

En la presente descripción se proporcionan anticuerpos de dominio único (p. ej., dominios VHH) y los usos de estos para suministrar agentes (p. ej., agentes terapéuticos), que incluyen transportar los agentes desde una superficie apical de una célula que expresa el receptor de inmunoglobulina polimérica (pIgR) a una superficie basolateral de la célula que expresa el pIgR.

2. ANTECEDENTES

Los productos biológicos han sido la fuerza impulsora en el espacio farmacéutico con un creciente potencial para abordar muchas enfermedades, trastornos y condiciones, que incluyen enfermedades crónicas y diversas necesidades médicas no satisfechas. De hecho, el número de productos biológicos en desarrollo sigue aumentando exponencialmente, particularmente en las áreas terapéuticas del cáncer y condiciones relacionadas con el cáncer, las enfermedades raras, trastornos neurológicos y enfermedades, trastornos y condiciones inflamatorias o inmunológicas, que incluyen los trastornos autoinmunes.

Sin embargo, el suministro de productos biológicos es desafiante, parcialmente debido a sus pesos moleculares y complejidad. Mientras que el peso molecular de los fármacos de moléculas pequeñas sintetizadas varía en los pocos cientos a tal vez unos cuantos miles de Daltons (Da), el peso molecular de los productos biológicos puede llegar a más de 150.000 Da. Su tamaño relativamente grande limita su transporte a través del epitelio, lo que incluye el transporte a través de la barrera epitelial de la mucosa, y hay desafíos de transporte para que los productos biológicos lleguen a, y a través de, la mucosa. Por consiguiente, el modo de administración más frecuente es la

administración invasiva, que requiere frecuentemente los servicios de un profesional de la salud en un entorno sanitario costoso. Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de métodos de administración de fármaco eficaces, particularmente para productos biológicos a través de vías menos invasivas o no invasivas, tales como el suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación.

3. SUMARIO

En un aspecto, en la presente descripción se proporciona un método para suministrar desde una superficie apical de una célula que expresa el receptor de inmunoglobulina polimérica (plgR) a una superficie basolateral de la célula que expresa el plgR, que comprende poner en contacto la célula que expresa el plgR con (i) un anticuerpo de dominio único que se une al plgR, o (ii) una molécula terapéutica que comprende un agente y el anticuerpo de dominio único.

En otro aspecto, en la presente descripción se proporciona un método para transportar una molécula terapéutica a una superficie basolateral de la célula que expresa el plgR de un sujeto, que comprende administrar al sujeto la molécula terapéutica que comprende un agente y un anticuerpo de dominio único. En algunas modalidades, la molécula terapéutica se administra al sujeto por la vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación. En algunas modalidades, el agente terapéutico se transporta desde una superficie apical de una célula que expresa el plgR a una superficie basolateral de la célula que expresa el plgR en el sujeto.

En otro aspecto, en la presente descripción se proporciona un método para transportar una molécula terapéutica a la circulación sistémica de un sujeto, que comprende administrar al sujeto la molécula terapéutica que comprende un agente y

un anticuerpo de dominio único, en donde la molécula terapéutica se administra al sujeto por la vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación. En algunas modalidades, el agente terapéutico se transporta desde una superficie apical de una célula que expresa el pIgR a una superficie basolateral de la célula que expresa el pIgR en el sujeto.

En aún otro aspecto, en la presente descripción se proporciona un método para transportar una molécula terapéutica a la lámina propia o tracto gastrointestinal de un sujeto, que comprende administrar al sujeto la molécula terapéutica que comprende un agente y un anticuerpo de dominio único, en donde la molécula terapéutica se administra al sujeto por la vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación. En algunas modalidades, el agente terapéutico se transporta desde una superficie apical de una célula que expresa el pIgR a una superficie basolateral de la célula que expresa el pIgR en el sujeto.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único o la molécula terapéutica que comprende el agente y el anticuerpo de dominio único puede ser transportado desde la superficie basolateral de la célula que expresa el pIgR a la superficie apical de la célula que expresa el pIgR.

En algunas modalidades, la célula que expresa el pIgR es una célula epitelial. En algunas modalidades, la célula epitelial es una célula de lumen intestinal o una célula epitelial de la vía aérea.

En algunas modalidades, el agente es un medicamento para la diabetes. En algunas modalidades, el medicamento para la diabetes se selecciona del grupo que

consiste en insulina, péptido similar al glucagón tipo 1, péptidos miméticos de la insulina y péptidos miméticos del péptido similar a glucagón tipo 1.

En algunas modalidades, el agente es un péptido o un anticuerpo o un fragmento de este. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de este se selecciona de un grupo que consiste en un anticuerpo anti-TNF-alfa o un fragmento de este, un anticuerpo anti-IL23 o un fragmento de este, y un anticuerpo que se une a un receptor de la IL23 o un fragmento de esta.

En algunas modalidades, el agente es una vacuna. En algunas modalidades, la vacuna es para prevenir una infección seleccionada de un grupo que consiste en vibrio, cólera, tifoidea, rotavirus, tuberculosis, VIH, gripe, Ébola y Sendai.

En otro aspecto, en la presente descripción se proporciona un proceso para suministrar una molécula a un sujeto, que comprende administrar al sujeto la molécula que comprende un agente y un anticuerpo de dominio único que se une a receptores de inmunoglobulina polimérica (pIgR), en donde la molécula se administra al sujeto por vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación.

En algunas modalidades, la molécula puede suministrarse a una superficie basolateral de una célula que expresa el pIgR desde una superficie apical de la célula que expresa el pIgR en el sujeto.

En algunas modalidades, la molécula puede proporcionarse a una superficie apical de la célula que expresa el pIgR desde una superficie basolateral de una célula que expresa el pIgR en el sujeto.

En algunas modalidades, la célula que expresa el pIgR es una célula epitelial. En algunas modalidades, la célula epitelial es una célula de lumen intestinal o una célula epitelial de la vía aérea.

En algunas modalidades, el agente es un medicamento para la diabetes. En algunas modalidades, el medicamento para la diabetes se selecciona del grupo que consiste en insulina, péptido similar al glucagón tipo 1, péptidos miméticos de la insulina y péptidos miméticos del péptido similar a glucagón tipo 1.

En algunas modalidades, el agente es un péptido o un anticuerpo o un fragmento de este. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de este se selecciona de un grupo que consiste en un anticuerpo anti-TNF-alfa o un fragmento de este, un anticuerpo anti-IL23 o un fragmento de este, y un anticuerpo que se une a un receptor de la IL23 o un fragmento de esta.

En algunas modalidades, el agente es una vacuna. En algunas modalidades, la vacuna es para prevenir una infección seleccionada de un grupo que consiste en vibrio, cólera, tifoidea, rotavirus, tuberculosis, VIH, gripe, Ébola y Sendai.

En otro aspecto, en la presente descripción se proporciona un proceso que comprende las etapas de proporcionar una molécula a un sujeto.

En algunas modalidades, la molécula comprende un agente y un anticuerpo de dominio único que se une al pIgR.

En algunas modalidades, el agente es un anticuerpo o un fragmento de este, un péptido, una vacuna, una molécula pequeña, un polinucleótido, un radioisótopo, una toxina, una enzima, un anticoagulante, una hormona, una citocina, una molécula antiinflamatoria, un ARNi, un antibiótico o un conjugado de anticuerpo y antibiótico.

En algunas modalidades, el agente es un anticuerpo o fragmento de este, un péptido o una vacuna.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único se fusiona genéticamente o se conjuga químicamente con el agente.

En un aspecto, en la presente descripción se proporciona un sistema para proporcionar una molécula a la lámina propia o tracto gastrointestinal de un sujeto, que comprende una molécula adecuada para administrar al sujeto, la molécula comprende un agente y un anticuerpo de dominio único que se une al plgR, en donde la molécula se administra al sujeto por la vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el agente es un medicamento para la diabetes. En algunas modalidades, el medicamento para la diabetes se selecciona del grupo que consiste en insulina, péptido similar al glucagón tipo 1, péptidos miméticos de la insulina y péptidos miméticos del péptido similar a glucagón tipo 1.

En algunas modalidades, el agente es un péptido o un anticuerpo o un fragmento de este. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de este se selecciona de un grupo que consiste en un anticuerpo anti-TNF-alfa o un fragmento de este, un anticuerpo anti-IL23 o un fragmento de este, y un anticuerpo que se une a un receptor de la IL23 o un fragmento de esta.

En algunas modalidades, el agente es una vacuna. En algunas modalidades, la vacuna es para prevenir una infección seleccionada de un grupo que consiste en vibrio, cólera, tifoidea, rotavirus, tuberculosis, VIH, gripe, Ébola y Sendai.

En otro aspecto, en la presente descripción se proporciona un sistema que comprende un medio para proporcionar una molécula a la lámina propia o tracto gastrointestinal de un sujeto.

En algunas modalidades, la molécula comprende un agente y un anticuerpo de dominio único que se une al pIgR.

En algunas modalidades, el agente es un anticuerpo o un fragmento de este, un péptido, una vacuna, una molécula pequeña, un polinucleótido, un radioisótopo, una toxina, una enzima, un anticoagulante, una hormona, una citocina, una molécula antiinflamatoria, un ARNi, un antibiótico o un conjugado de anticuerpo y antibiótico.

En algunas modalidades, el agente es un anticuerpo o fragmento de este, un péptido o una vacuna.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único se fusiona genéticamente o se conjuga químicamente con el agente.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único se une a un dominio extracelular 1, un dominio extracelular 2, un dominio extracelular 1-2, un dominio extracelular 3, un dominio extracelular 2-3, un dominio extracelular 4-5 o un dominio extracelular 5 del pIgR.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único se une a un dominio extracelular 1 del pIgR. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único se une a un dominio extracelular 2 del pIgR. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único se une a un dominio extracelular 1-2 del pIgR. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único se une a un dominio extracelular 3 del pIgR. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único se une a un dominio

extracelular 2-3 del pIgR. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único se une a un dominio extracelular 4-5 del pIgR. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único se une a un dominio extracelular 5 del pIgR.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único compite con la unión de la IgA al pIgR. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único promueve la unión de la IgA al pIgR.

En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único al pIgR es de aproximadamente 4 a aproximadamente 525 nM. En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único al pIgR es menor que aproximadamente 50 nM. En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único al pIgR es de aproximadamente 4 a aproximadamente 34 nM.

En algunas modalidades, la T_m del anticuerpo de dominio único es de aproximadamente 53 a aproximadamente 77 °C. En otras modalidades, la T_m del anticuerpo de dominio único es de 53,9 a 76,4 °C.

En algunas modalidades, el pIgR es pIgR humano. En otras modalidades, el pIgR es pIgR de ratón.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción no se une a una secuencia de tallo de pIgR humano (p. ej., la sec. con núm. de ident.:143) y/o una secuencia de tallo de pIgR de ratón (p. ej., la sec. con núm. de ident.:144 o la sec. con núm. de ident.:145).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 de GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 60), TTVLTDPRLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 61), DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 62), PLTAR

(sec. con núm. de ident.: 63), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 64), PLTSR (sec. con núm. de ident.: 65), MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 66), DQRGY (sec. con núm. de ident.: 67), QRGY (sec. con núm. de ident.: 271), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 68), DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 69), ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 70), GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 71), SIDLNWYGGMD (sec. con núm. de ident.: 272), TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 72), TVLTDPRVLNEYA (sec. con núm. de ident.: 273), DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 73), VFGSSGYVET (sec. con núm. de ident.: 274), PLTAR (sec. con núm. de ident.: 74), LTA (sec. con núm. de ident.: 275), sec. con núm. de ident.: 75), PFNQG (sec. con núm. de ident.: 276), PLTSR (sec. con núm. de ident.: 76), LTS (sec. con núm. de ident.: 277), MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 77), VNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 278), DQRGY (sec. con núm. de ident.: 78), RG (sec. con núm. de ident.: 279), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 79), PFNQG (sec. con núm. de ident.: 280), DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 80), LAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 281), ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 81), RYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 282), CAAGSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 82), AAGSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 283), CAATTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 83), AATTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 284), KADVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 84), NHPLTAR (sec. con núm. de ident.: 85), AADPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 86), NHPLTSR (sec. con núm. de ident.: 87), ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 88), NDQRGY (sec. con núm. de ident.: 89), AADPFNQGY (sec.

con núm. de ident.: 90), AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 91), AAARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 92), GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 214), TTVLTDPRLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 215), DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 216), PLTAR (sec. con núm. de ident.: 217), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 218), PLTSR (sec. con núm. de ident.: 219), MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 220), QRGY (sec. con núm. de ident.: 221), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 222), DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 223), ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 224), AAGSIDLNWYGGMD (sec. con núm. de ident.: 225), AATTVLTDPRVLNEYA (sec. con núm. de ident.: 226), KADVFGSSGYVET (sec. con núm. de ident.: 227), NHPLTA (sec. con núm. de ident.: 228), AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 229), NHPLTS (sec. con núm. de ident.: 230), ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 231), NDQRG (sec. con núm. de ident.: 232), AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 233), AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 234), AAARYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 235), GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 236), TTVLTDPRLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 237), DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 238), PLTAR (sec. con núm. de ident.: 239), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 240), PLTSR (sec. con núm. de ident.: 241), MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 242), QRGY (sec. con núm. de ident.: 243), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 244), DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 245), o ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 246).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 30),

RINGGGITHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 31), FIDRIATTTIATSVKG (sec. con
 núm. de ident.: 32), AITWNGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 33),
 FISGGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 34), RITGGGSTHYAESVKG (sec.
 con núm. de ident.: 35), AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 36),
 AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 37), AIRWSGGRTLYADSVKG
 (sec. con núm. de ident.: 38), SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 39),
 DWNGRGTTY (sec. con núm. de ident.: 40), WNGRGTY (sec. con núm. de ident.:
 260), NGGGI (sec. con núm. de ident.: 41), GGG (sec. con núm. de ident.: 261), DRIAT
 (sec. con núm. de ident.: 42), RIA (sec. con núm. de ident.: 262), TWNGGT (sec. con
 núm. de ident.: 43), WNGG (sec. con núm. de ident.: 263), SGGGT (sec. con núm. de
 ident.: 44), GGG (sec. con núm. de ident.: 264), TGGGS (sec. con núm. de ident.: 45),
 GGG (sec. con núm. de ident.: 265), SWSGGS (sec. con núm. de ident.: 46), WSGG
 (sec. con núm. de ident.: 266), SWSGSS (sec. con núm. de ident.: 47), WSGS (sec.
 con núm. de ident.: 267), RWSGGR (sec. con núm. de ident.: 48), WSGG (sec. con
 núm. de ident.: 268), TWNGGS (sec. con núm. de ident.: 49), WNGG (sec. con núm. de
 ident.: 269), IDWNGRGTTY (sec. con núm. de ident.: 50), IDWNGRGTTYR (sec. con
 núm. de ident.: 270), INGGGIT (sec. con núm. de ident.: 51), IDRIATT (sec. con núm.
 de ident.: 52), ITWNGGTT (sec. con núm. de ident.: 53), ISGGGTT (sec. con núm. de
 ident.: 54), ITGGGST (sec. con núm. de ident.: 55), ISWSGGST (sec. con núm. de
 ident.: 56), ISWSGSSA (sec. con núm. de ident.: 57), IRWSGGRT (sec. con núm. de
 ident.: 58), ITWNGGST (sec. con núm. de ident.: 59), AIDWNGRGTTYRYYADSVKG
 (sec. con núm. de ident.: 184), RINGGGITHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 185),
 FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 186), AITWNGGTTYADSVKG (sec.

con núm. de ident.: 187), FISGGGTTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 188), RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 189), AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 190), AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 191), AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 192), SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 193), FVAIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 194), LVARINGGGITH (sec. con núm. de ident.: 195), WVGFIIDRIATTT (sec. con núm. de ident.: 196), FVAITWNGGTTY (sec. con núm. de ident.: 197), WVAFISGGGTTT (sec. con núm. de ident.: 198), LVARITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 199), FVAAISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 200), FVAAISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 201), FVAAIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 202), FVASITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 203), AIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 204), RINGGGITH (sec. con núm. de ident.: 205), FIDRIATTT (sec. con núm. de ident.: 206), AITWNGGTTY (sec. con núm. de ident.: 207), FISGGGTTT (sec. con núm. de ident.: 208), RITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 209), AISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 210), AISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 211), AIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 212), o SITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 213).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 de SYRMG (sec. con núm. de ident.: 1), INVMG (sec. con núm. de ident.: 2), SNAMG (sec. con núm. de ident.: 3), SYAMG (sec. con núm. de ident.: 4), SDAMG (sec. con núm. de ident.: 5), INVMG (sec. con núm. de ident.: 6), TYRMG (sec. con núm. de ident.: 7), RYAMG (sec. con núm. de ident.: 8), FTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 258), TYRMG (sec. con núm. de ident.: 259), FNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 9), GLTFSSY (sec. con núm. de ident.: 10), GSIFSIN (sec. con núm. de ident.: 11),

GTSVSSN (sec. con núm. de ident.: 12), GRTFSSY (sec. con núm. de ident.: 13),
GSSVSSD (sec. con núm. de ident.: 14), RSIGSIN (sec. con núm. de ident.: 15),
GRTFSTY (sec. con núm. de ident.: 16), GFTFTRY (sec. con núm. de ident.: 17),
GRTFTTY (sec. con núm. de ident.: 18), GRTLSEFNTY (sec. con núm. de ident.: 19),
GLTFSSYR (sec. con núm. de ident.: 20), GSIFSINV (sec. con núm. de ident.: 21),
GTSVSSNA (sec. con núm. de ident.: 22), GRTFSSYA (sec. con núm. de ident.: 23),
GSSVSSDA (sec. con núm. de ident.: 24), RSIGSINV (sec. con núm. de ident.: 25),
GRTFSTYR (sec. con núm. de ident.: 26), GFTFTRYA (sec. con núm. de ident.: 27),
GRTFTTYR (sec. con núm. de ident.: 28), GRTLSEFNTYA (sec. con núm. de ident.: 29),
GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 154), GSIFSINVMG (sec. con núm. de ident.:
155), GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 156), GRTFSSYAMG (sec. con núm. de
ident.: 157), GSSVSSDAMG (sec. con núm. de ident.: 158), RSIGSINVMG (sec. con
núm. de ident.: 159), GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 160), GFTFTRYAMG
(sec. con núm. de ident.: 161), GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 162),
GRTLSEFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 163), SSYRMG (sec. con núm. de ident.:
164), SINVMG (sec. con núm. de ident.: 165), SSNAMG (sec. con núm. de ident.: 166),
SSYAMG (sec. con núm. de ident.: 167), SSDAMG (sec. con núm. de ident.: 168),
SINVMG (sec. con núm. de ident.: 169), STYRMG (sec. con núm. de ident.: 170),
TRYAMG (sec. con núm. de ident.: 171), TTYRMG (sec. con núm. de ident.: 172),
SEFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 173), GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.:
174), GSIFSINVMG (sec. con núm. de ident.: 175), GTSVSSNAMG (sec. con núm. de
ident.: 176), GRTFSSYAMG (sec. con núm. de ident.: 177), GSSVSSDAMG (sec. con
núm. de ident.: 178), RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 179), GRTFSTYRMG (sec.

con núm. de ident.: 180), GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 181), GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 182), o GRTLSEFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 183).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una secuencia de la CDR1, una secuencia de la CDR2 y una secuencia de la CDR3 del anticuerpo de dominio único seleccionado del grupo que consiste en:

a) VHH1:

i) la secuencia de la CDR1 de SYRMG (sec. con núm. de ident.: 1), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYRYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 30), y la secuencia de la CDR3 de GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 60);

ii) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSY (sec. con núm. de ident.: 10), la secuencia de la CDR2 de DWNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 40) o WNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 260), y la secuencia de la CDR3 de GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 71) o SIDLNWYGGMD (sec. con núm. de ident.: 272);

iii) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYR (sec. con núm. de ident.: 20), la secuencia de la CDR2 de IDWNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 50) o IDWNGRGTYR (sec. con núm. de ident.: 270), y la secuencia de la CDR3 de CAAGSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 82) o AAGSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 283);

iv) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 154), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYRYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 184), y la secuencia de la CDR3 de GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 214);

v) la secuencia de la CDR1 de SSYRMG (sec. con núm. de ident.: 164), la secuencia de la CDR2 de FVAIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 194), y la secuencia de la CDR3 de AAGSIDLNWYGGMD (sec. con núm. de ident.: 225); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 174), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 204), y la secuencia de la CDR3 de GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 236);

b) VHH2:

i) la secuencia de la CDR1 de SYRMG (sec. con núm. de ident.: 1), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 30), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 61);

ii) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSY (sec. con núm. de ident.: 10), la secuencia de la CDR2 de DWNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 40) o WNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 260), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 72) o TVLTDPRVLNEYA (sec. con núm. de ident.: 273);

iii) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYR (sec. con núm. de ident.: 20), la secuencia de la CDR2 de IDWNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 50) o IDWNGRGTYR (sec. con núm. de ident.: 270), y la secuencia de la CDR3 de CAATTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 83) o AATTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 284);

iv) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 154), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 184), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 215);

v) la secuencia de la CDR1 de SSYRMG (sec. con núm. de ident.: 164), la secuencia de la CDR2 de FVAIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 194), y la secuencia de la CDR3 de AATTVLTDPRVLNEYA (sec. con núm. de ident.: 226); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 174), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 204), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 237);

c) VHH3:

i) la secuencia de la CDR1 de INVMG (sec. con núm. de ident.: 2), la secuencia de la CDR2 de RINGGGITHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 31), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 62);

ii) la secuencia de la CDR1 de GSIFSIN (sec. con núm. de ident.: 11, la secuencia de la CDR2 de NGGGI (sec. con núm. de ident.: 41) o GGG (sec. con núm. de ident.: 261), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 73) o VFGSSGYVET (sec. con núm. de ident.: 274);

iii) la secuencia de la CDR1 de GSIFSINV (sec. con núm. de ident.: 21), la secuencia de la CDR2 de INGGGIT (sec. con núm. de ident.: 51), y la secuencia de la CDR3 de KADVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 84);

iv) la secuencia de la CDR1 de GSIFSINVMG (sec. con núm. de ident.: 155), la secuencia de la CDR2 de RINGGGITHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 185), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 216);

v) la secuencia de la CDR1 de SINVMG (sec. con núm. de ident.: 165), la secuencia de la CDR2 de LVARINGGGITH (sec. con núm. de ident.: 195), y la secuencia de la CDR3 de KADVFGSSGYVET (sec. con núm. de ident.: 227); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GSIFSINVMG (sec. con núm. de ident.: 175, la secuencia de la CDR2 de RINGGGITH (sec. con núm. de ident.: 205), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 238);

d) VHH4:

i) la secuencia de la CDR1 de SNAMG (sec. con núm. de ident.: 3), la secuencia de la CDR2 de FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 32), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 63);

ii) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSN (sec. con núm. de ident.: 12, la secuencia de la CDR2 de DRIAT (sec. con núm. de ident.: 42) o RIA (sec. con núm. de ident.: 262), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 74) o LTA (sec. con núm. de ident.: 275);

iii) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNA (sec. con núm. de ident.: 22), la secuencia de la CDR2 de IDRIATT (sec. con núm. de ident.: 52), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTAR (sec. con núm. de ident.: 85);

iv) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 156), la secuencia de la CDR2 de FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 186), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 217);

v) la secuencia de la CDR1 de SSNAMG (sec. con núm. de ident.: 166), la secuencia de la CDR2 de WVGFIATTTT (sec. con núm. de ident.: 196), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTA (sec. con núm. de ident.: 228); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 176), la secuencia de la CDR2 de FIDRIATTT (sec. con núm. de ident.: 206), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 239);

e) VHH5:

i) la secuencia de la CDR1 de SYAMG (sec. con núm. de ident.: 4), la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 33), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 64);

ii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSY (sec. con núm. de ident.: 13), la secuencia de la CDR2 de TWNGGT (sec. con núm. de ident.: 43) o WNGG (sec. con núm. de ident.: 263), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 75) o PFNQG (sec. con núm. de ident.: 276);

iii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYA (sec. con núm. de ident.: 23), la secuencia de la CDR2 de ITWNGGTT (sec. con núm. de ident.: 53), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 86);

iv) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYAMG (sec. con núm. de ident.: 157), la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 187), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 218);

v) la secuencia de la CDR1 de SSYAMG (sec. con núm. de ident.: 167), la secuencia de la CDR2 de FVAAITWNGGTTY (sec. con núm. de ident.: 197), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 229); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYAMG (sec. con núm. de ident.: 177), la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTY (sec. con núm. de ident.: 207), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 240);

f) VHH6:

- i) la secuencia de la CDR1 de SDAMG (sec. con núm. de ident.: 5), la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 34), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 65);
- ii) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSD (sec. con núm. de ident.: 14), la secuencia de la CDR2 de SGGGT (sec. con núm. de ident.: 44) o GGG (sec. con núm. de ident.: 264), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 76) o LTS (sec. con núm. de ident.: 277);
- iii) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDA (sec. con núm. de ident.: 24), la secuencia de la CDR2 de ISGGGT (sec. con núm. de ident.: 54), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTSR (sec. con núm. de ident.: 87);
- iv) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDAMG (sec. con núm. de ident.: 158), la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 188), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 219);
- v) la secuencia de la CDR1 de SSDAMG (sec. con núm. de ident.: 168), la secuencia de la CDR2 de WVAFISGGGTTT (sec. con núm. de ident.: 198), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTS (sec. con núm. de ident.: 230); o
- vi) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDAMG (sec. con núm. de ident.: 178), la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTT (sec. con núm. de ident.: 208), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 241);
- g) VHH7:
 - i) la secuencia de la CDR1 de INVMG (sec. con núm. de ident.: 6), la secuencia de la CDR2 de RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 35), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 66);

ii) la secuencia de la CDR1 de RSIGSIN (sec. con núm. de ident.: 15), la secuencia de la CDR2 de TGGGS (sec. con núm. de ident.: 45) o GGG (sec. con núm. de ident.: 265), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 77) o VNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 278);

iii) la secuencia de la CDR1 de RSIGSINV (sec. con núm. de ident.: 25), la secuencia de la CDR2 de ITGGGST (sec. con núm. de ident.: 55), y la secuencia de la CDR3 de ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 88);

iv) la secuencia de la CDR1 de RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 159), la secuencia de la CDR2 de RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 189), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 220);

v) la secuencia de la CDR1 de SINVMG (sec. con núm. de ident.: 169), la secuencia de la CDR2 de LVARITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 199), y la secuencia de la CDR3 de ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 231); o

vi) la secuencia de la CDR1 de RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 179), la secuencia de la CDR2 de RITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 209), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 242);

h) VHH9:

i) la secuencia de la CDR1 de TYRMG (sec. con núm. de ident.: 7), la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 36), y la secuencia de la CDR3 de DQRGY (sec. con núm. de ident.: 67) o QRGY (sec. con núm. de ident.: 271);

ii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTY (sec. con núm. de ident.: 16), la secuencia de la CDR2 de SWSGGS (sec. con núm. de ident.: 46) o WSGG (sec. con

núm. de ident.: 266), y la secuencia de la CDR3 de DQRGY (sec. con núm. de ident.: 78) o RG (sec. con núm. de ident.: 279);

iii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYR (sec. con núm. de ident.: 26), la secuencia de la CDR2 de ISWSGGST (sec. con núm. de ident.: 56), y la secuencia de la CDR3 de NDQRGY (sec. con núm. de ident.: 89);

iv) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 160), la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 190), y la secuencia de la CDR3 de QRGY (sec. con núm. de ident.: 221);

v) la secuencia de la CDR1 de STYRMG (sec. con núm. de ident.: 170), la secuencia de la CDR2 de FVA AISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 200), y la secuencia de la CDR3 de NDQRG (sec. con núm. de ident.: 232); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 180), la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 210), y la secuencia de la CDR3 de QRGY (sec. con núm. de ident.: 243);

i) VHH10:

i) la secuencia de la CDR1 de RYAMG (sec. con núm. de ident.: 8), la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 37), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 68);

ii) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRY (sec. con núm. de ident.: 17), la secuencia de la CDR2 de SWSGSS (sec. con núm. de ident.: 47) o WSGS (sec. con núm. de ident.: 267), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 79) o PFNQG (sec. con núm. de ident.: 280);

iii) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRYA (sec. con núm. de ident.: 27), la secuencia de la CDR2 de ISWSGSSA (sec. con núm. de ident.: 57), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 90);

iv) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 161), la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 191), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 222);

v) la secuencia de la CDR1 de TRYAMG (sec. con núm. de ident.: 171), la secuencia de la CDR2 de FVA AISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 201), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 233); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 181), la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 211), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 244);

j) VHH11:

i) la secuencia de la CDR1 de FTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 258) o TYRMG (sec. con núm. de ident.: 259), la secuencia de la CDR2 de AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 38), y la secuencia de la CDR3 de DLAESGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 69);

ii) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTY (sec. con núm. de ident.: 18), la secuencia de la CDR2 de RWSGGR (sec. con núm. de ident.: 48) o WSGG (sec. con núm. de ident.: 268), y la secuencia de la CDR3 de DLAESGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 80) o LAESGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 281);

iii) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTYR (sec. con núm. de ident.: 28), la secuencia de la CDR2 de IRWSGGRT (sec. con núm. de ident.: 58), y la secuencia de la CDR3 de AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 91);

iv) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 162), la secuencia de la CDR2 de AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 192), y la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 223);

v) la secuencia de la CDR1 de TTYRMG (sec. con núm. de ident.: 172), la secuencia de la CDR2 de FVAAIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 202), y la secuencia de la CDR3 de AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 234); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 182), la secuencia de la CDR2 de AIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 212), y la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 245); y

k) VHH12:

i) la secuencia de la CDR1 de FNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 9), la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 39), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 70);

ii) la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTY (sec. con núm. de ident.: 19), la secuencia de la CDR2 de TWNGGS (sec. con núm. de ident.: 49) o WNGG (sec. con núm. de ident.: 269), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 81) o RYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 282);

iii) la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTYA (sec. con núm. de ident.: 29), la secuencia de la CDR2 de ITWNGGST (sec. con núm. de ident.: 59), y la secuencia de la CDR3 de AAARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 92);

iv) la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 163), la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 193), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 224);

v) la secuencia de la CDR1 de polinucleótidos de SFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 173), la secuencia de la CDR2 de FVASITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 203), y la secuencia de la CDR3 de AAARYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 235); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 183), la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 213), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 246).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único comprende un marco derivado del marco de cualquiera de los anticuerpos de dominio único que comprende las secuencias de

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGR
GTYRYYYADSVKGRSTISRDNANKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGGMD
YWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 93),

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGR
GTYRYYYADSVKGRSTISRDNANKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEY
ATWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 94),

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGIT

HYAESVKGRFTISRDNANTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGT
QVTVSS (sec. con núm. de ident.: 95),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFI
DRIAT
TTIATSVKGRFAITRDNANTVYLQMSGSLKPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS
(sec. con núm. de ident.: 96),

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWNGG
TTYADSVKGRFTISRDNANTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVT
VSS (sec. con núm. de ident.: 97),

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAFISGGG
TTYADSVKGRFTISRDNANTVYLHMNSLKPEDTAVYYCNHPLTSRWGQGTQVTVS
S (sec. con núm. de ident.: 98),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGST
HYAESVKGRFTISRDNANTVYLQMNSLEPEDTAVYYCASMVNPIITAWGTIGVREIPD
YDYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 99),

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVAAISWGG
STTYADPVKGRFTISRDNANTVYLQMNLSLKPEDTAVYYCNDQRGYWGQGT
LTVTVSS (sec. con núm. de ident.: 100),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVAAISWGS
SAGYGDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQV
TVSS (sec. con núm. de ident.: 101),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWGG
RTLYADSVKGRFTISRDNANTAYLQMNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPADSP
AGYDYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 102), o

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSEFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWN
GGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPAN
YWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 103).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único comprende un marco que comprende una secuencia que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGR GTYYRYYADSVKGRSTISRDNANKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGGMD YWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 93),

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGR GTYYRYYADSVKGRSTISRDNANKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEY ATWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 94),

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGIT HYAESVKGRFTISRDNANKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGT QVTVSS (sec. con núm. de ident.: 95),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFDRIAT TTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGSLKPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 96),

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWNGG TTYYADSVKGRFTISRDNANKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVT VSS (sec. con núm. de ident.: 97),

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAFISGGG TTTYADSVKGRFTISRDNANKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCNHPLTSRWGQGTQVTVS

S (sec. con núm. de ident.: 98),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRDLVARITGGGST
HYAESVKGRFTISRDNANTVYLQMNSLEPEDTAVYYCASMVNPIITAWGTIGVREIPD
YDYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 99),

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGG
STTYADPVKGRFTISRDNANTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGYWGQGTQVTVSS
(sec. con núm. de ident.: 100),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGS
SAGYGDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQV
TVSS (sec. con núm. de ident.: 101),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSGG
RTLYADSVKGRFTISRDNANTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPADSP
AGYDYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 102), o

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWN
GGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDETAVYYCAAARYYVSGTYFPAN
YWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 103).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único se compone de
una secuencia que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGR
GTYRYRYADSVKGRSTISRDNANTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGGMD
YWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 93),

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGR

GTYYRYYADSVKGRSTISRDNANTVYLMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEY
ATWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 94),

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGIT
HYAESVKGRFTISRDNANTVYLMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGT
QVTVSS (sec. con núm. de ident.: 95),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFDRIAT
TTIATSVKGRFAITRDNANTVYLMMSG LKPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS
(sec. con núm. de ident.: 96),

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWNGG
TTYADSVKGRFTISRDNANTVYLMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVT
VSS (sec. con núm. de ident.: 97),

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAFISGGG
TTTYADSVKGRFTISRDNNTKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCNHPLTSRWGQGTQVTVS
S (sec. con núm. de ident.: 98),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRDLVARITGGGST
HYAESVKGRFTISRDNANTVYLMNSLEPEDTAVYYCASMVNPIITAWGTIGVREIPD
YDYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 99),

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVA AISWSGG
STTYADPVKGRFTISRDNANTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGYWGQGT LVTVSS
(sec. con núm. de ident.: 100),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVA AISWSGS
SAGYGDSVKGRFTISRDNANTLYLMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQV
TVSS (sec. con núm. de ident.: 101),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSGG
 RTLYADSVKGRFTISRDNANKNTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPADSP
 AGYDYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 102), o
 QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSTFYAMGWFRQAPGKEREFVASITWN
 GGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPAN
 YWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 103).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único se fusiona genéticamente o se conjuga químicamente con el agente.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende además un enlazador entre el anticuerpo de dominio único y el agente. En algunas modalidades, el enlazador es un polipéptido. En algunas modalidades, el enlazador es un enlazador flexible que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en
 EPKTPKPQPQQLQPQNPTTESKSPK (sec. con núm. de ident.: 130), (EAAAK)_n
 (sec. con núm. de ident.: 147), (GGGGS)_n (sec. con núm. de ident.: 148), (GGGGS)_n
 (sec. con núm. de ident.: 149), en donde n es un entero de 1 a 20.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único se conjuga químicamente con el agente. En otras modalidades, el anticuerpo de dominio único no se une covalentemente al agente.

En algunas modalidades, el método proporcionado en la presente descripción no inhibe la transcitosis mediada por el pIgR de la IgA.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 de SNAMG (sec. con núm. de ident.: 3), INVMG (sec. con

núm. de ident.: 6), TYRMG (sec. con núm. de ident.: 7), RYAMG (sec. con núm. de ident.: 8), FTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 258), TYRMG (sec. con núm. de ident.: 259), FNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 9), GTSVSSN (sec. con núm. de ident.: 12), GRTFSSY (sec. con núm. de ident.: 13), RSIGSIN (sec. con núm. de ident.: 15), GRTFSTY (sec. con núm. de ident.: 16), GFTFTRY (sec. con núm. de ident.: 17), GRTFTTY (sec. con núm. de ident.: 18), GRTLSEFNTY (sec. con núm. de ident.: 19), GTSVSSNA (sec. con núm. de ident.: 22), RSIGSINV (sec. con núm. de ident.: 25), GRTFSTYR (sec. con núm. de ident.: 26), GFTFTRYA (sec. con núm. de ident.: 27), GRTFTTYR (sec. con núm. de ident.: 28), GRTLSEFNTYA (sec. con núm. de ident.: 29), GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 156), RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 159), GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 160), GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 161), GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 162), GRTLSEFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 163), SSNAMG (sec. con núm. de ident.: 166), SINVMG (sec. con núm. de ident.: 169), STYRMG (sec. con núm. de ident.: 170), TRYAMG (sec. con núm. de ident.: 171), TTYRMG (sec. con núm. de ident.: 172), SFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 173), GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 176), RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 179), GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 180), GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 181), GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 182), o GRTLSEFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 183).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 de FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 32), RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 35), AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 36), AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 37),

AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 38), SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 39), DRIAT (sec. con núm. de ident.: 42), RIA (sec. con núm. de ident.: 262), TGGGS (sec. con núm. de ident.: 45), GGG (sec. con núm. de ident.: 265), SWSGGS (sec. con núm. de ident.: 46), WSGG (sec. con núm. de ident.: 266), SWSGSS (sec. con núm. de ident.: 47), WSGS (sec. con núm. de ident.: 267), RWSGGR (sec. con núm. de ident.: 48), WSGG (sec. con núm. de ident.: 268), TWNGGS (sec. con núm. de ident.: 49), WNGG (sec. con núm. de ident.: 269), IDRIATT (sec. con núm. de ident.: 52), ITGGGST (sec. con núm. de ident.: 55), ISWSGGST (sec. con núm. de ident.: 56), ISWSGSSA (sec. con núm. de ident.: 57), IRWSGGRT (sec. con núm. de ident.: 58), ITWNGGST (sec. con núm. de ident.: 59), FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 186), RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 189), AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 190), AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 191), AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 192), SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 193), WVGFIIDRIATTT (sec. con núm. de ident.: 196), LVARITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 199), FVA AISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 200), FVA AISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 201), FVA AIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 202), FVASITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 203), FIDRIATTT (sec. con núm. de ident.: 206), RITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 209), AISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 210), AISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 211), AIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 212), o SITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 213).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 63), MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec.

con núm. de ident.: 66), DQRGY (sec. con núm. de ident.: 67), QRGY (sec. con núm. de ident.: 271), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 68), DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 69), ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 70), PLTAR (sec. con núm. de ident.: 74), LTA (sec. con núm. de ident.: 275), MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 77), VNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 278), DQRGY (sec. con núm. de ident.: 78), RG (sec. con núm. de ident.: 279), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 79), PFNQG (sec. con núm. de ident.: 280), DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 80), LAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 281), ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 81), RYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 282), NHPLTAR (sec. con núm. de ident.: 85), ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 88), NDQRGY (sec. con núm. de ident.: 89), AADPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 90), AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 91), AAARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 92), PLTAR (sec. con núm. de ident.: 217), MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 220), QRGY (sec. con núm. de ident.: 221), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 222), DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 223), ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 224), NHPLTA (sec. con núm. de ident.: 228), ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 231), NDQRG (sec. con núm. de ident.: 232), AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 233), AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 234), AAARYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 235), PLTAR (sec. con núm. de ident.: 239), MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 242), QRGY (sec. con núm.

de ident.: 243), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 244), DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 245), o ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 246).

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

El expediente de la patente o solicitud contiene al menos una figura realizada a color. Las copias de esta patente o la publicación de solicitud de patente con figura(s) a color se proporcionarán por la oficina mediante una solicitud y el pago de la tasa necesaria.

Las Figuras 1A y 1B son esquemas que muestran la ruta de la transcitosis bidireccional mediada por el plgR. La Figura 1A muestra que las moléculas que se unen al componente secretor (dominios 1-5) del ectodominio del plgR, tales como la IgA dimérica (ligando natural) o VHH (ligando del plgR artificial), pueden transportar las células epiteliales desde la dirección basolateral a la apical y llegar al lumen de la mucosa desde la sangre. Este transporte directo mediado por un componente secretor puede usarse para suministrar moléculas al lumen de la mucosa desde la circulación sistémica. En la presente descripción, se describen las moléculas del VHH que se unen al componente secretor y transitan desde el lado basolateral al apical del epitelio. La Figura 1B muestra que las moléculas que se unen a la región de tallo del ectodominio del plgR (cualquier ligando artificial) pueden transportar las células epiteliales desde la dirección apical a la basolateral y llegar a la sangre desde el lumen de la mucosa. Este transporte inverso mediado por el tallo puede usarse para suministrar moléculas a la circulación sistémica después del consumo oral.

La Figura 2 ilustra datos sobre el mapeo de epítomos de los ligantes del plgR. Nueve constructos de plgR marcados con HIS (D1, D2, D3, D4, D5, D1-D2, D2-D3, D3-D4 y D4-D5) se expresaron y se purificaron a partir de células HEK293 mediante

la cromatografía de afinidad de iones metálicos inmovilizados. Debido a que el rendimiento de la expresión y purificación fueron muy bajos para dos constructos (D4 y D3-D4), estos no se usaron para estudios de unión. El mapa de calor de la Figura 2 muestra la unión de las moléculas de Fc monomérica de VHH a constructos de pIgR inmovilizados en unidades de electroquimioluminiscencia. Los valores de K_D para todas las interacciones positivas se midieron por interferometría de capa biológica. El mapa de calor de la Figura 2 indica que los epítomos de VHH2 y VHH3 están contenidos principalmente dentro del dominio 1 de hplgR, los epítomos de VHH4 y VHH6 están contenidos principalmente dentro del dominio 2 de hplgR, y los epítomos de otros seis VHH están principalmente contenidos dentro de los dominios 4-5 de hplgR.

Las Figuras 3A-3B ilustran datos sobre el efecto de VHH en la unión de IgA al ECD de hplgR. La Figura 3A muestra los valores de K_D para la unión del ECD del hplgR de longitud completa a la Fc monomérica de VHH inmovilizado en ausencia (azul) y en presencia (rojo) de la dIgA2. La Figura 3B muestra los valores de K_D para la unión de la dIgA2 inmovilizada al ectodominio del hplgR con y sin la presencia de las moléculas de Fc monomérica de VHH. La dIgA2 se inmovilizó mediante biosensores reactivos con amina, y la unión de los complejos de pIgR y pIgR-VHH se midió mediante interferometría de biocapa. Tres moléculas (VHH2, VHH3 y VHH5) tuvieron un efecto negativo en la unión de la IgA al pIgR. Otras moléculas de VHH muestran un pequeño efecto positivo sobre la unión de IgA a pIgR.

La Figura 4 ilustra los resultados de ensayos sobre la actividad de transcitos de las moléculas de Fc monomérica de VHH. El panel superior es un esquema del modelo de tejido pulmonar humano primario EpiAirway usado para

ensayos de transcitosis de VHH. El ensayo de descubrimiento a mesoescala (MSD, por sus siglas en inglés) se desarrolló para cuantificar la cantidad de VHH presente en las cámaras basolateral y apical antes y después de la transcitosis. Se usó un anticuerpo anti-VHH biotinilado para capturar moléculas de Fc monomérica de VHH en placas de estreptavidina, y un anticuerpo anti-Fc humano rutenilado se usó como un anticuerpo de detección. El panel inferior es un gráfico que muestra la cantidad de VHH presente en la mucosa apical 24 horas después del tratamiento con VHH. Las moléculas de VHH (VHH2, VHH6, VHH9, VHH11 y VHH12) mostraron un aumento de más de 20 veces en su cantidad de mucosa en relación con las moléculas de VHH de control (VHH1, VHH13, y VHH14).

La Figura 5 ilustra datos que muestran el seguimiento de pIgR y VHH a través del modelo de tejido de pulmón primario humano. El panel de la izquierda de la Figura 5 es un mapa de calor que muestra la cantidad de pIgR retenidos en el modelo de tejido de pulmón primario humano EpiAirway después de la transcitosis. El panel de la derecha de la Figura 5 es un mapa de calor que muestra la cantidad de VHH retenida en el modelo de tejido de pulmón primario humano EpiAirway después de la transcitosis. 48 horas después del tratamiento, las muestras de tejido se fijaron, se permeabilizaron y se tiñeron para el hplgR y VHH. La cantidad de pIgR y VHH retenida a través del modelo de tejido se cuantificó mediante inmunofluorescencia indirecta usando la microscopía de láser confocal Opera Phenix. La Figura 5 muestra que los VHH mostraban distintos perfiles de distribución de pIgR y VHH a través de la dimensión de profundidad del tejido. La Figura 5 también muestra que entre los cinco VHH que mostraron una potente transcitosis, los modelos de tejido tratados con VHH2, VHH9 y VHH12 mostraron mayor

tinción de VHH cerca de la superficie apical que los otros VHH. El modelo tratado con VHH6 mostró la tinción más baja para VHH y plgR a través del grosor del tejido. Los estudios de imagenología corroboran los resultados de la transcitosis y mostraron la colocalización del hplgR y VHH, especialmente más cerca del epitelio apical.

La Figura 6A es un esquema que muestra la estructura del plgR.

La Figura 6B es un esquema que muestra un mecanismo de transporte mediado por plgR. Figura adaptada de Kaetzel, Current Biology, 2001, 11(1):R35-38.

La Figura 7 muestra la expresión del plgR en diversos órganos.

La Figura 8 muestra los criterios de selección usados para evaluar las moléculas de VHH que se generaron a partir del antígeno mplgR.

La Figura 9 muestra los criterios de selección usados para evaluar las moléculas de VHH que se generaron a partir del antígeno hplgR.

La Figura 10 muestra los resultados de un ensayo para determinar la capacidad de unión de las moléculas de VHH a células de MDCK que expresan el plgR.

La Figura 11 muestra la expresión del hplgR en células de MDCK. La tinción muestra el hplgR ubicado en la superficie y el interior de la monocapa de células de MDCK. La distribución de la tinción del hplgR dentro de la monocapa no es uniforme. Los experimentos iniciales muestran la densidad del receptor hplgR en aproximadamente 6000 en la superficie por célula. El color azul indica la tinción de Hoechst para los núcleos, el color verde indica la tinción de anticuerpos y el rojo indica la tinción del anticuerpo anti-Rab5.

Las Figuras 12A-12B muestran los resultados de un ensayo de transcitosis de VHH con el uso de células de hplgR de MDCK, como se describió en el

Ejemplo 3. Las cantidades de VHH apical a 0, 24 y 48 horas se muestran en la Figura 12B, panel izquierdo. La relación de aumento en las cantidades de VHH apical a las 24 horas en relación con un VHH de control se muestra en la Figura 12B, panel derecho.

La Figura 12C muestra la actividad de transcitosi de las moléculas de Fc monomérica de VHH a través de las monocapas del hplgR de MDCK desde la cámara basolateral a la apical. Se muestra la relación de aumento en las cantidades de VHH apical a las 24 horas en relación con el VHH de control.

La Figura 13 muestra las características de secuencia de un conjunto de moléculas de VHH, con regiones que muestran similitud de secuencias altamente conservadas (sec. con núm. de ident.: 93-95, 97-103 y 247-249).

La Figura 14 es un gráfico que resume la purificación de las moléculas de VHH.

La Figura 15 muestra los resultados para la purificación por A-SEC de las moléculas de VHH.

La Figura 16 muestra los resultados para el análisis por SEC-MALS de moléculas de VHH.

La Figura 17 muestra los resultados de un ensayo de estabilidad térmica de moléculas de VHH mediante la fluorimetría de barrido diferencial (DSF, por sus siglas en inglés).

La Figura 18 ilustra el modelo de tejido humano EpiAirway.

La Figura 19 muestra los resultados de un ensayo de transcitosi de VHH usando el modelo EpiAirway. El panel izquierdo muestra un mapa de calor de la cantidad de cada VHH probado en la mucosa apical a las 0, 24 y 48 horas. Las

unidades de electroquimioluminiscencia (ECLU, por su acrónimo en inglés) obtenidas del ensayo de MSD se representaron gráficamente como un mapa de calor. El panel superior derecho muestra la cantidad de VHH en la mucosa apical a las 24 horas, y el panel inferior derecho muestra la relación de aumento de VHH frente al control en la mucosa apical. El panel superior derecho muestra que cinco VHH (VHH2, VHH6, VHH9, VHH11 y VHH12) mostraron una relación de aumento mayor que 20 veces en su cantidad de mucosa en relación con las moléculas de VHH de control, y también que VHH12 mostró una relación de aumento de 38 veces en la mucosidad en relación con el VHH de control y mostró la mayor actividad de transcitosi.

La Figura 20 muestra los resultados del ensayo de transcitosi de la IgA usando el modelo EpiAirway. La Figura 20 muestra que las muestras de tejido tratadas con VHH2 y VHH12 se tiñeron fuertemente para el VHH y se colocaron con hplgR en relación con VHH3 y VHH14 (control negativo).

La Figura 21 muestra la colocación del hplgR y VHH.

La Figura 22 muestra la reconstrucción en 3D que muestra la localización del hplgR y VHH en la superficie apical del modelo EpiAirway.

La Figura 23 muestra que el modelo de tejido EpiAirway está en una membrana inclinada.

La Figura 24 ilustra una estrategia para la toma de imágenes y análisis por Ópera Phenix para superar los problemas de tejido inclinado con el modelo de tejido EpiAirway.

La Figura 25 muestra la estructura cristalina del hplgR sin ligando en una conformación inactiva. La figura está adaptada de Stadtmueller et al., *Elife*, 4 de marzo de 2016, e10640.

La Figura 26 muestra una estructura del complejo del plgR:IgA mediante el modelado por dispersión limitada. La figura está adaptada de Bonner et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284 (8), págs. 5077-87.

La Figura 27A muestra un modelo estructural para la transcitosis de la IgA. La figura está adaptada de Stadtmueller et al., *Elife*, 4 de marzo de 2016, e10640.

La Figura 27B muestra un esquema del transporte de la IgA dimérica mediado por el plgR a través de la barrera epitelial de la mucosa. (1) Producción de IgA mediante células plasmáticas y dimerización de la IgA; (2) unión de la IgA dimérica (dIgA) al ECD de plgR en el lado basolateral del epitelio (las interacciones de dIgA de plgR están mediadas por los dominios 1 y 5 del plgR y las cadenas Fc y J de dIgA); (3) transcitosis mediada por el plgR de la IgA dimérica (la endocitosis mediada por clatrina impulsa el transporte del lado basolateral al apical, y al llegar al lado apical, el ECD del plgR se escinde proteolíticamente y se libera en la mucosa junto con la IgA. La IgA de la mucosa en complejo con el ECD de plgR secretado (componente secretor) se denomina IgA secretora (sIgA)); y (4) neutralización de antígenos mucosos mediante la sIgA.

Las Figuras 28A-28D muestran el efecto de la IgA en la unión del VHH al hplgR.

La Figura 29 muestra los resultados del mapeo de epítomos a nivel de dominio de los ligantes de plgR VHH1, VHH2, VHH3, VHH4, VHH5, VHH6, VHH7,

VHH9, VHH10, VHH11 y VHH12. La caricatura del panel superior está adaptada de Stadtmueller et al., *Elife*, 4 de marzo de 2016, e10640.

La Figura 30A muestra la cinética de unión para los ligantes D2 de hplgR.

La Figura 30B muestra la cinética de unión para los ligantes D4-D5 de hplgR.

La Figura 31 muestra las propiedades del VHH2 y VHH3 (sec. con núm. de ident.: 93-95).

La Figura 32A ilustra la estructura de los dominios y secuencias del hplgR y muestra que D1 es necesario para la unión de la IgA al hplgR. La figura está adaptada de Stadtmueller et al., *Elife*, 4 de marzo de 2016, e10640 (sec. con núm. de ident.: 250-252).

La Figura 32B muestra la estructura de la IgA1 secretora (sIgA1), el complejo entre la IgA dimérica y el componente secretor, obtenido mediante el modelado limitado de la dispersión de la solución y la información del AUC (creada a partir del ID de la PDB 3CHN). La cadena pesada se muestra en color naranja, la cadena ligera se muestra en color verde, la cadena J se muestra en color rosa y el componente secretor se muestra en color verde azulado. La figura está adaptada de Bonner et al., *Mucosal Immunol*, 2:74 -84 (2009).

Las Figuras 33A-33D muestran los resultados de los estudios de competencia VHH/IgA del Ejemplo 6. Las estructuras cristalinas en la Figura 33A están adaptadas de Stadtmueller et al., *Elife*, 4 de marzo de 2016, e10640 (sec. con núm. de ident.: 250 y 253-257). La Figura 33B muestra una representación animada del dominio 1 de hplgR creado a partir del ID de la PDB 5D4K. La CDR1, CDR2 y CDR3 del dominio 1 de hplgR se muestran en color naranja, rosa y rojo claro, respectivamente, en donde las CDR de dominio 1 de hplgR se intercambiaron con las correspondientes CDR de peces

teleósteos para someter a prueba la influencia de las CDR de dominio 1 de hplgR en la unión de VHH. La Figura 33C muestra la unión de la IgA a las construcciones de plgR inmovilizadas, incluidos los valores de KD (KD, Kactiva o Kinactiva). La Figura 33D muestra parámetros cinéticos para la unión de VHH2 y VHH3 a los constructos de proteína de plgR marcados con HIS inmovilizados por sensor. La KD, Kactiva o Kinactiva se muestran en los paneles inferior izquierdo, superior izquierdo y superior derecho, respectivamente. La Figura 33D demuestra que el constructo hD1_tCDR2 no mostró unión a VHH2 ni VHH3. Los parámetros cinéticos de unión se obtuvieron mediante la interferometría de biocapa, y las veces de cambio en valores de KD para las uniones de VHH2 y VHH3 a los constructos de dominio de plgR en relación con el ECD de hplgR de longitud completa se muestran en el panel inferior derecho.

La Figura 34 muestra datos que describen cómo VHH2 y VHH3 compiten entre sí por su unión al plgR.

La Figura 35 ilustra que cuatro moléculas (VHH3, VHH4, VHH5 y VHH6) reconocen epítomos enterrados en el plgR.

Las Figuras 36A-36B muestran que VHH3 reconoce un epítopo complejo en la interfaz de dominio 1 de hplgR.

Las Figuras 37A-37B muestran los resultados de moléculas de Fc monomérica de VHH en los ensayos de transcitosis directa e inversa usando monocapas de hplgR de MDCK, como se describe en el Ejemplo 7. Estos resultados demuestran el transporte bidireccional. La Figura 37A muestra los resultados para la transcitosis directa (dirección basolateral a la apical), en donde 20 µg de moléculas de Fc monomérica de VHH de prueba o de control se añadieron a la cámara basolateral, y se muestra la

relación de aumento en la apical (VHH) frente al control a las 24 horas (gris claro) y 48 horas (gris oscuro) después del tratamiento. Para la transcitosis directa, las cinco moléculas de Fc monomérica de VHH que comprenden un dominio VHH2, VHH6, VHH9, VHH11 o VHH12 mostraron una relación de aumento mayor que 20 veces en su concentración apical en relación con las moléculas de Fc monomérica de VHH a las 48 horas, mientras que las moléculas de Fc monomérica de VHH que comprenden un dominio VHH4 mostraron una relación de aumento de 15 veces en su concentración apical. La Figura 37B muestra los resultados de la transcitosis inversa (dirección apical a la basolateral), en donde se añadieron 20 µg de moléculas de Fc monomérica de VHH de prueba o control a la cámara apical, y se observó una relación de aumento en la dirección basolateral [VHH] sobre el control, a las 24 horas (gris claro) y a las 48 horas (gris oscuro) después del tratamiento. Las moléculas de Fc monomérica de VHH que comprenden un dominio VHH6, VHH11 o VHH12 mostraron una relación de aumento mayor que 10 veces en su concentración basolateral en relación con las moléculas de Fc monomérica de VHH de control a las 48 horas. Para la transcitosis inversa, las moléculas de Fc monomérica de VHH que comprenden un dominio de VHH2, VHH4 o VHH9 mostraron una relación de aumento mayor que 5 veces en su concentración basolateral en relación con las moléculas de Fc monomérica de VHH de control a las 48 horas. Los resultados de las Figuras 37A y 37B se obtuvieron a partir de tres experimentos independientes, donde cada uno contenía dos réplicas técnicas.

Las Figuras 38A-38B muestran los resultados de moléculas de Fc monomérica de VHH en los ensayos de transcitosis directa e inverso usando monocapas de hplgR de MDCK, como se describe en el Ejemplo 7. Estos resultados

demuestran el transporte bidireccional. Para probar la actividad de transcitosis directa, se añadieron 20 μg de moléculas de Fc monomérica de VHH de prueba o control a la cámara basolateral, y se cuantificó la cantidad de Fc monomérica de VHH apical a las 24 y 48 horas después del tratamiento (ensayo B a A). Para probar la actividad de transcitosis inversa, se añadieron 20 μg de moléculas de Fc monomérica de VHH de prueba o control a la cámara apical, y se cuantificó la cantidad de VHH basolateral a las 24 y 48 horas después del tratamiento (ensayo A a B). El VHH apical (μg) en el ensayo B a A se muestra en gris claro y el VHH basolateral (μg) en el ensayo A a B se muestra en gris oscuro. La Figura 38A muestra la comparación del transporte directo e inverso de moléculas de Fc monomérica de VHH a las 24 horas después del tratamiento con VHH. La Figura 38B muestra la comparación del transporte directo e inverso de moléculas de Fc monomérica de VHH a las 48 horas después del tratamiento con VHH.

Las Figuras 39A-39B muestran resultados para la cinética de transcitosis directa e inversa de las moléculas de Fc monomérica de VHH a través de monocapas de hplgR de MDCK, como se describe en el Ejemplo 7. La Figura 39A muestra los resultados de cinética de transcitosis directa (dirección basolateral a la apical), en donde se añadieron 20 μg de moléculas de Fc monomérica de VHH de prueba o control a la cámara basolateral. La cantidad de VHH presente en la cámara apical (μg) se cuantificó y se mostró en diferentes puntos de tiempo (0, 4, 8, 12, 24, 36 y 48 horas) después del tratamiento con VHH. La concentración de moléculas de Fc monomérica de VHH aumentó con el tiempo en la cámara apical. Para las moléculas de Fc monomérica de VHH, más de 10 % de la entrada de VHH basolateral (2 μg) se transportó a la cámara apical (con excepción de las moléculas de Fc monomérica de VHH que comprenden un dominio

VHH3 o VHH7). La Figura 39B muestra los resultados de la cinética de transcitosis inversa (dirección apical a la basolateral), en donde se añadieron 20 μg de moléculas de Fc monomérica de VHH de prueba o control a la cámara apical. La cantidad de VHH presente en la cámara basolateral (μg) se cuantificó y se mostró en diferentes puntos de tiempo (0, 4, 8, 12, 24, 36 y 48 horas) después del tratamiento con VHH. La concentración de las moléculas de Fc monomérica de VHH aumentó con el tiempo en la cámara basolateral. Para seis moléculas de Fc monomérica de VHH, más del 10 % de la entrada de VHH apical (2 μg) se transportó a la cámara basolateral (moléculas de Fc monomérica de VHH que comprenden un dominio VHH2, VHH4, VHH6, VHH9, VHH11 o VHH12).

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente descripción se basa, en parte, en el sorprendente hallazgo de que los anticuerpos de dominio único (p. ej., dominios VHH) que se unen al plgR, como se proporciona en la presente descripción, son capaces de transportar o facilitar el transporte de agentes desde una superficie apical de una célula que expresa el receptor de inmunoglobulina polimérica (plgR) a una superficie basolateral de la célula que expresa el plgR y, por lo tanto, proporcionan un método eficaz para administrar moléculas terapéuticas (incluidas las moléculas de diagnóstico), p. ej., a la circulación sistémica o lámina propia o tracto gastrointestinal de un sujeto, por la vía de, p. ej., suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación.

5.1. Definiciones

Las técnicas y procedimientos descritos o referenciados en la presente descripción incluyen aquellos que son generalmente muy entendidos y/o usados comúnmente mediante una metodología convencional por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, las metodologías ampliamente usadas y que se describen en Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3.^a ed. 2001); *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel et al. editores, 2003); *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic* (An ed. 2009); *Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols* (Ed. Albitar. 2010); y *Antibody Engineering* Vol. 1 y 2 (Kontermann y Dübel editores, 2.^a ed. 2010).

A menos que se definan de cualquier otra manera, los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado tal como comúnmente lo entiende el experto en la técnica. Con fines de interpretar esta

especificación, se aplicará la siguiente descripción de términos, y siempre que sea apropiado, los términos usados en singular también incluye el plural y viceversa. En el caso de que cualquier descripción de un término establecido entre en conflicto con algún documento incorporado como referencia en la presente descripción, prevalecerá la descripción del término que se expone a continuación.

El término “anticuerpo”, “inmunoglobulina” o “Ig” se usa indistintamente en la presente descripción, y se usa en el sentido más amplio y abarca específicamente, por ejemplo, anticuerpos monoclonales (incluidos los anticuerpos agonistas, antagonistas, neutralizantes, anticuerpos monoclonales de longitud completa o intactos), composiciones de anticuerpos con especificidad poliepitópica o monoepitópica, anticuerpos monovalentes o policlonales, anticuerpos multivalentes, anticuerpos multiespecíficos (*p. ej.*, anticuerpos biespecíficos siempre que exhiban la actividad biológica deseada), formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos, anticuerpos de cadena simple y fragmentos de estos, como se describe a continuación. Un anticuerpo puede ser humano, humanizado, quimérico y/o madurado por afinidad, así como un anticuerpo de otras especies, por ejemplo, ratón y conejo, etc. El término “anticuerpo” pretende incluir un producto polipéptido de células B dentro de la clase de inmunoglobulina de polipéptidos que es capaz de unirse a un antígeno molecular específico y se compone de dos pares idénticos de cadenas de polipéptidos, en donde cada par tiene una cadena pesada (aproximadamente 50-70 kDa) y una cadena ligera (aproximadamente 25 kDa), cada porción aminoterminal de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100 a aproximadamente 130 o más aminoácidos, y cada porción carboxiterminal de cada cadena incluye una región constante. *Ver, p.*

ej., Antibody Engineering (Ed. Borrebaeck, 2.^a ed. 1995); y Kuby, Immunology (3.^a ed. 1997). En modalidades específicas, el antígeno molecular específico puede unirse mediante un anticuerpo proporcionado en la presente descripción, que incluye un polipéptido o un epítipo. Los anticuerpos también incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos sintéticos, anticuerpos producidos de manera recombinante, anticuerpos de dominio único que incluyen los anticuerpos de la especie Camelidae (*p. ej.*, llama o alpaca) o sus variantes humanizados, intracuerpos, anti-idiotipos (anti-Id), y fragmentos funcionales (*p. ej.*, fragmentos de unión al antígeno) de cualquiera de los anteriores, que se refieren a una porción de un polipéptido de cadena pesada o ligera de anticuerpo que retiene algo o la totalidad de la actividad de unión del anticuerpo del cual se deriva el fragmento. Los ejemplos no limitantes de fragmentos funcionales (*p. ej.*, fragmentos de unión al antígeno) incluyen Fv de cadena simple (scFv) (*p. ej.*, incluyen monoespecíficos, biespecíficos, etc.), fragmentos Fab, fragmentos F(ab'), fragmentos F(ab)₂, fragmentos F(ab')₂, Fv unidos a disulfuro (dsFv), fragmentos Fd, fragmentos Fv, diacuerpo, triacuerpo, tetracuerpo y minicuerpo. En particular, los anticuerpos proporcionados en la presente descripción incluyen moléculas de inmunoglobulina y porciones inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulina, por ejemplo, dominios o moléculas de unión a antígenos que contienen un sitio de unión al antígeno que se une a un antígeno (*p. ej.*, una o más CDR de un anticuerpo). Tales fragmentos de anticuerpo pueden encontrarse en, por ejemplo, Harlow y Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (1989); Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference (Myers ed., 1995); Huston *et al.*, 1993, Cell Biophysics 22:189-224; Plückthun y Skerra, 1989, Meth. Enzymol. 178:497-

515; y Day, Advanced Immunochemistry (2.^a ed. 1990). Los anticuerpos proporcionados en la presente descripción pueden ser de cualquier clase (*p. ej.*, IgG, IgE, IgM, IgD e IgA) o cualquier subclase (*p. ej.*, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 y IgA2) de la molécula de inmunoglobulina. Los anticuerpos pueden ser anticuerpos agonistas o anticuerpos antagonistas. Los anticuerpos pueden no ser agonistas ni antagonistas.

Un “antígeno” es una estructura a la cual un anticuerpo puede unirse selectivamente. Un antígeno objetivo puede ser un polipéptido, carbohidrato, ácido nucleico, lípido, hapteno u otro compuesto de origen natural o sintético. En algunas modalidades, el antígeno objetivo es un polipéptido. En ciertas modalidades, un antígeno se asocia con una célula, por ejemplo, que está presente en o sobre una célula.

Un anticuerpo “intacto” es aquel que comprende un sitio de unión al antígeno así como un CL y al menos regiones constantes de cadena pesada, CH1, CH2 y CH3. Las regiones constantes pueden incluir regiones constantes humanas o variantes de secuencia de aminoácidos de estas. En ciertas modalidades, un anticuerpo intacto tiene una o más funciones efectoras.

Los términos “fragmento de unión al antígeno”, “dominio de unión al antígeno”, “región de unión al antígeno” y términos similares se refieren a esa porción de una molécula de unión, que comprende los residuos de aminoácidos que interactúan con un antígeno y confieren al agente de unión su especificidad y afinidad para el antígeno (*p. ej.*, las CDR). El “fragmento de unión al antígeno”, como se usa en la presente descripción, incluye el “fragmento de anticuerpo”, que comprenden una porción de un anticuerpo intacto, tal como la región de unión al antígeno o región variable del anticuerpo intacto. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen, sin limitación, los fragmentos Fab, Fab',

F(ab')₂ y Fv; diacuerpos y di-diacuerpos (*ver, p. ej.*, Holliger et al, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:6444-48; Lu et al., 2005, J. Biol. Chem. 280:19665-72; Hudson et al., 2003, Nat. Med. 9:129-34; WO 93/11161; y las patentes de los EE. UU. núms. 5.837.242 y 6.492.123); moléculas de anticuerpos de cadena simple (*ver, p. ej.*, las patentes de los EE. UU. núms. 4.946.778; 5.260.203; 5.482.858; y 5.476.786); anticuerpos de dominio variable dual (*ver, p. ej.*, la patente de los EE. UU. núm. 7.612.181); anticuerpos de dominio variable único (sdAb) (*ver, p. ej.*, Woolven et al., 1999, Immunogenetics 50: 98-101; y Streltsov et al., 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49); y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos del anticuerpo.

“Anticuerpo de dominio único” o “sdAb”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un dominio de anticuerpo variable monomérico único y capaz de unirse al antígeno (p. ej., anticuerpos de dominio único que se unen al plgR). Los anticuerpos de dominio único incluyen dominios VHH como se describe en la presente descripción. Los ejemplos de anticuerpos de dominio único incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos naturalmente desprovistos de cadenas ligeras tales como los de la especie de Camelidae (p. ej., llama), anticuerpos de dominio único derivados de anticuerpos de 4 cadenas convencionales, anticuerpos diseñados y supercántigos de dominio único, aparte de los derivados de anticuerpos. Los anticuerpos de dominio único pueden derivarse de cualquier especie que incluye, pero no se limita a, ratón, humano, camello, llama, cabra, conejo y bovino. Por ejemplo, un anticuerpo de dominio único puede derivarse de anticuerpos generados en la especie de Camelidae, por ejemplo, en el camello, llama, dromedario, alpaca y guanaco, como se describe en la presente descripción. Otras especies, además de Camelidae, pueden producir anticuerpos de

cadena pesada naturalmente desprovistos de cadena ligera; los VHH derivados de tales otras especies están dentro del alcance de la descripción. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único (p. ej., VHH) proporcionado en la presente descripción tiene una estructura de FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. Los anticuerpos de dominio único pueden fusionarse genéticamente o conjugarse químicamente con otra molécula (p. ej., un agente) como se describe en la presente descripción.

Los términos “se une” o “unión” se refieren a una interacción entre moléculas que incluyen, por ejemplo, formar un complejo. Las interacciones pueden ser, por ejemplo, interacciones no covalentes que incluyen enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos, interacciones hidrófobas y/o interacciones de Van der Waals. Un complejo puede también incluir la unión de dos o más moléculas que se mantienen unidas mediante enlaces covalentes o no covalentes, interacciones o fuerzas. La resistencia de las interacciones no covalentes totales entre un sitio de unión al antígeno único en un anticuerpo y un epítipo único de una molécula objetivo, tal como un antígeno, es la afinidad del anticuerpo o fragmento funcional para ese epítipo. La relación de tasa de disociación (k_{inactiva}) a tasa de asociación (k_{activa}) de una molécula de unión (p. ej., un anticuerpo) con un antígeno monovalente ($k_{\text{inactiva}}/k_{\text{activa}}$) es la constante de disociación K_D , que está inversamente relacionada con la afinidad. Cuanto menor es el valor de K_D , mayor es la afinidad del anticuerpo. El valor de K_D varía para diferentes complejos de anticuerpo y antígeno y depende de k_{activa} y k_{inactiva} . La constante de disociación K_D para un anticuerpo proporcionado en la presente descripción puede determinarse mediante cualquier método proporcionado en la presente descripción o cualquier otro método conocido por los expertos en la técnica.

La afinidad en un sitio de unión no siempre refleja la verdadera fuerza de la interacción entre un anticuerpo y un antígeno. Cuando los antígenos complejos que contienen múltiples determinantes antigénicos repetitivos, tales como un antígeno polivalente, entran en contacto con anticuerpos que contienen múltiples sitios de unión, la interacción del anticuerpo con el antígeno en un sitio aumentará la probabilidad de una reacción en un segundo sitio. La fuerza de tales interacciones múltiples entre un anticuerpo multivalente y el antígeno se denomina avidéz.

En relación con las moléculas de unión descritas en la presente descripción, términos tales como “unirse a”, “que se une específicamente a” y términos análogos se usan, además, indistintamente en la presente descripción y se refieren a moléculas de unión o dominios de unión al antígeno que se unen específicamente a un antígeno, tal como un polipéptido. Una molécula de unión o dominio de unión al antígeno que se une a, o se une específicamente a, un antígeno puede tener reactividad cruzada con antígenos relacionados. En ciertas modalidades, una molécula de unión o dominio de unión al antígeno que se une a, o se une específicamente a, un antígeno no reacciona de manera cruzada con otros antígenos. Una molécula de unión o dominio de unión al antígeno que se une a, o se une específicamente a, un antígeno puede identificarse, por ejemplo, mediante inmunoensayos, Octet®, Biacore®, u otras técnicas conocidas por los expertos en la técnica. En algunas modalidades, una molécula de unión o dominio de unión a antígeno se une a, o se une específicamente a, un antígeno cuando se une a un antígeno con mayor afinidad que a cualquier antígeno de reacción cruzada, como se determina mediante técnicas experimentales, tales como radioinmunoensayos (RIA) y ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA). Típicamente, una

reacción específica o selectiva será al menos dos veces la señal de fondo o ruido y puede ser más de 10 veces de fondo. Ver, *p. ej.*, Fundamental Immunology 332-36 (Paul ed., 2.^a ed. 1989) para un debate con respecto a la especificidad de unión. En ciertas modalidades, el grado de unión de una molécula de unión o dominio de unión al antígeno a una proteína “no objetivo” es menor que aproximadamente el 10 % de la unión de la molécula de unión o dominio de unión al antígeno a su antígeno objetivo particular, por ejemplo, como se determina mediante el análisis de clasificación celular activada por fluorescencia (FACS, por sus siglas en inglés) o RIA. Con respecto a términos tales como “unión específica”, “se une específicamente a” o “es específico para”, significan unión que es mensurablemente diferente de una interacción no específica. La unión específica puede medirse, por ejemplo, al determinar la unión de una molécula en comparación con la unión de una molécula de control, que generalmente es una molécula de estructura similar que no tiene actividad de unión. Por ejemplo, la unión específica puede determinarse mediante la competencia con una molécula de control que es similar al objetivo, por ejemplo, un exceso de objetivo no marcado. En este caso, la unión específica se indica si la unión del objetivo marcado a una sonda es inhibida competitivamente por un objetivo no marcado en exceso. Una molécula de unión o dominio de unión al antígeno que se une a un antígeno incluye aquel que es capaz de unirse al antígeno con suficiente afinidad de tal manera que la molécula de unión es útil, por ejemplo, como un agente de diagnóstico al direccionar el antígeno. En ciertas modalidades, una molécula de unión o dominio de unión al antígeno que se une a un antígeno tiene una constante de disociación (K_D) menor que o igual a 800 nM, 600 nM, 550 nM, 500 nM, 300 nM, 250 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 5

nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0,9 nM, 0,8 nM, 0,7 nM, 0,6 nM, 0,5 nM, 0,4 nM, 0,3 nM, 0,2 nM o 0,1 nM. En ciertas modalidades, una molécula de unión o dominio de unión al antígeno se une a un epítipo de un antígeno que se conserva entre el antígeno de diferentes especies (*p. ej.*, entre especies humanas y de cyno).

“Afinidad de unión” se refiere, generalmente, a la fuerza de la suma total de interacciones no covalentes entre un sitio de unión único de una molécula (*p. ej.*, una proteína de unión tal como un anticuerpo) y su compañero de unión (*p. ej.*, un antígeno). Excepto que se indique de cualquier otra manera, como se usa en la presente descripción, “afinidad de unión” se refiere a la afinidad de unión intrínseca que refleja una interacción 1:1 entre miembros de un par de unión (*p. ej.*, anticuerpo y antígeno). La afinidad de una molécula de unión X por su compañero de unión Y puede representarse, generalmente, por la constante de disociación (K_D). La afinidad puede medirse mediante métodos comunes conocidos en la técnica, que incluyen los descritos en la presente descripción. Los anticuerpos de baja afinidad, generalmente, se unen el antígeno lentamente y tienden a disociarse fácilmente, mientras que los anticuerpos de alta afinidad, generalmente, se unen al antígeno más rápido y tienden a permanecer unidos más tiempo. Una variedad de métodos para medir la afinidad de unión se conocen en la técnica, cualquiera de los cuales puede usarse para los fines de la presente descripción. Las modalidades ilustrativas específicas incluyen los siguientes. En una modalidad, el valor “ K_D ” o “ K_D ” puede medirse mediante ensayos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante un ensayo de unión. La K_D puede medirse en un RIA, por ejemplo, realizado con la versión Fab de un anticuerpo de interés y su antígeno (Chen et al., 1999, J. Mol Biol 293: 865-81). El valor K_D o K_D también puede medirse mediante los ensayos de

interferometría de biocapa (BLI, por sus siglas en inglés) o de resonancia de plasmones de superficie (SPR, por sus siglas en inglés) por Octet®, usando, por ejemplo, un sistema Octet®Red96, o por Biacore®, usando, por ejemplo, un Biacore®TM-2000 o un Biacore®TM-3000. Una “tasa activa” o “tasa de asociación” o “kactiva” también puede determinarse con las mismas técnicas de interferometría de biocapa (BLI) o de resonancia de plasmones de superficie (SPR) descritas anteriormente usando, por ejemplo, el sistema Octet®Red96, el Biacore®TM-2000 o el Biacore®TM-3000.

En ciertas modalidades, las moléculas de unión o dominios de unión al antígeno pueden comprender secuencias “quiméricas” en las cuales una porción de la cadena pesada y/o cadena ligera es idéntica u homóloga a las secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie particular o pertenecientes a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la(s) cadena(s) es idéntico con u homólogo a las secuencias correspondientes en los anticuerpos derivados de otra especie o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de tales anticuerpos, siempre que exhiban la actividad biológica deseada (*ver* la patente de los EE. UU. núm. 4.816.567; y Morrison *et al.*, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55). Las secuencias quiméricas pueden incluir secuencias humanizadas.

En ciertas modalidades, las moléculas de unión o dominios de unión al antígeno pueden comprender porciones de formas “humanizadas” de anticuerpos no humanos (*p. ej.*, camélido, murino, primates no humanos) que incluyen secuencias de inmunoglobulinas humanas (*p. ej.*, anticuerpo receptor) en las cuales los residuos de CDR nativos se reemplazan por residuos de la correspondiente CDR de una especie no humana (*p. ej.*, anticuerpo donante), tal como camélido, ratón, rata, conejo o primate no humano, que

tiene la especificidad, afinidad y capacidad deseadas. En algunos casos, uno o más residuos de región FR de las secuencias de inmunoglobulina humana se reemplazan por residuos no humanos correspondientes. Además, los anticuerpos humanizados pueden comprender residuos que no se encuentran en el anticuerpo receptor o en el anticuerpo donante. Estas modificaciones se realizan para perfeccionar el rendimiento del anticuerpo. Una cadena pesada o ligera de anticuerpo humanizado puede comprender sustancialmente todas al menos una o más regiones variables, en las cuales todas o sustancialmente todas las CDR corresponden a las de una inmunoglobulina no humana, y todas o sustancialmente todas las FR son las de una secuencia de inmunoglobulina humana. En ciertas modalidades, el anticuerpo humanizado comprenderá al menos una porción de una región constante (Fc) de inmunoglobulina, típicamente la de una inmunoglobulina humana. Para más detalles, ver, Jones *et al.*, 1986, Nature 321:522-25; Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-29; Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-96; Carter *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89; patentes de los EE. UU. núms. 6.800.738; 6.719.971; 6.639.055; 6.407.213; y 6.054.297.

En ciertas modalidades, las moléculas de unión o dominios de unión al antígeno pueden comprender porciones de un “anticuerpo completamente humano” o “anticuerpo humano”, en donde los términos se usan indistintamente en la presente descripción y se refieren a un anticuerpo que comprende una región variable humana y, por ejemplo, una región constante humana. Las moléculas de unión pueden comprender una secuencia de anticuerpo de dominio único. En modalidades específicas, los términos se refieren a un anticuerpo que comprende una región variable y una región constante de origen humano. En ciertas modalidades, los

anticuerpos “completamente humanos” pueden abarcar, además, anticuerpos que unen polipéptidos y están codificados por secuencias de ácido nucleico que son variantes somáticas de origen natural de la secuencia de ácido nucleico de inmunoglobulina de línea germinal humana. El término “anticuerpo completamente humano” incluye anticuerpos que tienen regiones variables y constantes que corresponden a secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana, como se describe en Kabat *et al.* (Ver Kabat *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edición, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU., Publicación del NIH núm. 91-3242). Un “anticuerpo humano” es aquel que posee una secuencia de aminoácido que corresponde a la de un anticuerpo producido por un ser humano y/o se ha elaborado mediante cualquiera de las técnicas para elaborar anticuerpos humanos. Esta definición de un anticuerpo humano excluye específicamente un anticuerpo humanizado que comprende residuos de unión al antígeno no humanos. Los anticuerpos humanos pueden producirse mediante diversas técnicas conocidas en la técnica, que incluyen genotecas de exhibición de fagos (Hoogenboom y Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks *et al.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581) y genotecas de exhibición de levadura (Chao *et al.*, 2006, Nature Protocols 1: 755-68). Están también disponibles para la preparación de anticuerpos monoclonales humanos los métodos descritos en Cole *et al.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 77 (1985); Boerner *et al.*, 1991, J. Immunol. 147(1):86-95; y van Dijk y van de Winkel, 2001, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74. Los anticuerpos humanos pueden prepararse mediante la administración del antígeno a un animal transgénico que se ha modificado para producir tales anticuerpos en respuesta al desafío antigénico, pero

cuyos loci endógenos han sido desactivados, *p. ej.*, ratones (*ver, p. ej.*, Jakobovits, 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; Brüggemann y Taussig, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58; y las patentes de los EE. UU. núms. 6.075.181 y 6.150.584 con respecto a la tecnología XENOMOUSE™). Ver también, por ejemplo, Li *et al.*, 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103: 3557-62 con respecto a los anticuerpos humanos generados por medio de la tecnología de hibridomas de células B humanas.

En ciertas modalidades, las moléculas de unión o dominios de unión al antígeno pueden comprender porciones de un “anticuerpo humano recombinante”, en donde la frase incluye anticuerpos humanos que se preparan, se expresan, se crean o se aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula huésped, anticuerpos aislados de una genoteca de anticuerpos humanos combinatoriales y recombinantes, anticuerpos aislados de un animal (*p. ej.*, un ratón o vaca) que es transgénico y/o transcromosomal para genes de inmunoglobulina humana (*ver, p. ej.*, Taylor, L. D. *et al.* (1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287-6295) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados mediante cualquier otro medio que implique el empalme de secuencias de genes de inmunoglobulina humana con otras secuencias de ADN. Tales anticuerpos humanos recombinantes pueden tener regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana (*ver* Kabat, E. A. *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta Edición, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Publicación del NIH núm. 91-3242) En ciertas modalidades, sin embargo, tales anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humana, mutagénesis

somática *in vivo*) y, por lo tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, si bien derivan de, y se relacionan con, secuencias de VH y VL de línea germinal humana, no existen naturalmente dentro del repertorio de la línea germinal de anticuerpo humano *in vivo*.

En ciertas modalidades, las moléculas de unión o dominios de unión al antígeno pueden comprender una porción de un “anticuerpo monoclonal”, en donde el término como se usa en la presente descripción se refiere a un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, *p. ej.*, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones de origen natural que pueden estar presentes en cantidades menores o modificaciones postraduccionales muy conocidas, tales como la iomerización o la desamidación de aminoácidos, la oxidación de metionina o desamidación de asparagina o glutamina, cada anticuerpo monoclonal típicamente reconocerá a un epítopo único en el antígeno. En modalidades específicas, un “anticuerpo monoclonal”, como se usa en la presente descripción, es un anticuerpo producido por un hibridoma único u otra célula. El término “monoclonal” no se limita a cualquier método particular para elaborar el anticuerpo. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales útiles en la presente descripción pueden prepararse mediante la metodología de hibridoma descrita por primera vez por Kohler *et al.*, 1975, Nature 256:495, o pueden elaborarse mediante métodos de ADN recombinante en células de animales o plantas bacterianos o eucariotas (*ver, p. ej.*, la patente de los EE. UU. núm. 4.816.567). Los “anticuerpos monoclonales” también pueden aislarse de genotecas de anticuerpos de fagos mediante las técnicas que se describen en

Clackson *et al.*, 1991, *Nature* 352:624-28 y Marks *et al.*, 1991, *J. Mol. Biol.* 222:581-97, por ejemplo. Otros métodos para la preparación de líneas celulares clonales y de anticuerpos monoclonales expresados son, por lo tanto, muy conocidos en la técnica. Ver, *p. ej.*, Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et al.* editores, 5.^a ed. 2002).

Una unidad de anticuerpo de 4 cadenas típica es una glicoproteína heterotetramérica compuesta de dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. En el caso de las IgG, la unidad de 4 cadenas es generalmente de aproximadamente 150.000 Dalton. Cada cadena L se une a una cadena H mediante un enlace disulfuro covalente, mientras que las dos cadenas H se unen entre sí mediante uno o más enlaces disulfuro que dependen del isotipo de cadena H. Cada cadena H y L también tienen puentes de disulfuro intracadena regularmente espaciados. Cada cadena H tiene en el extremo N-terminal, un dominio variable (VH) seguido por tres dominios constantes (CH) para cada una de las cadenas α e γ y cuatro dominios CH para isotipos μ y ϵ . Cada cadena L tiene en el extremo N-terminal, un dominio variable (VL) seguido por un dominio constante (CL) en su otro extremo. El VL está alineado con el VH, y el CL está alineado con el primer dominio constante de la cadena pesada (CH1). Se cree que los residuos de aminoácidos particulares forman una interfaz entre los dominios variables de cadena ligera y cadena pesada. El emparejamiento de un VH y VL juntos forma un sitio de unión al antígeno único. Para la estructura y propiedades de las diferentes clases de anticuerpos, ver, por ejemplo, Basic and Clinical Immunology 71 (Stites *et al.* ed., 8.^a ed. 1994); e Immunobiology (Janeway *et al.* Editores, 5.^a ed. 2001).

El término “Fab” o “región Fab” se refiere a una región de anticuerpo que se une al antígeno. Una IgG convencional comprende, usualmente, dos regiones Fab, cada una de las cuales reside en uno de los dos brazos de la estructura de IgG en forma de Y. Cada región Fab se compone, típicamente, de una región variable y una región constante de cada una de las cadenas pesada y ligera. Más específicamente, la región variable y la región constante de la cadena pesada en una región Fab son regiones VH y CH1, y la región variable y la región constante de la cadena ligera en una región Fab son regiones VL y CL. Las VH, CH1, VL y CL en una región Fab pueden disponerse de varias maneras para conferir una capacidad de unión al antígeno de acuerdo con la presente descripción. Por ejemplo, las regiones VH y CH1 puede estar en un polipéptido, y las regiones VL y CL pueden estar en un polipéptido separado, de manera similar a una región Fab de una IgG convencional. Alternativamente, las regiones VH, CH1, VL y CL pueden estar en el mismo polipéptido y orientadas en diferentes órdenes, como se describe en mayor detalle en las secciones a continuación.

El término “región variable”, “dominio variable”, “región V” o “dominio V” se refiere a una porción de las cadenas ligera o pesada de un anticuerpo que, generalmente, se ubica en el extremo amino-terminal de la cadena ligera o pesada y tiene una longitud de aproximadamente 120 a 130 aminoácidos en la cadena pesada y aproximadamente 100 a 110 aminoácidos en la cadena ligera, y se usa en la unión y especificidad de cada anticuerpo particular para su antígeno particular. La región variable de la cadena pesada puede mencionarse como “VH”. La región variable de la cadena ligera puede mencionarse como “VL”. El término “variable” se refiere al hecho de que ciertos segmentos de las regiones variables difieren extensamente en

secuencia entre los anticuerpos. La región V media la unión al antígeno y define la especificidad de un anticuerpo particular para su antígeno particular. Sin embargo, la variabilidad no se distribuye uniformemente a través del tramo de 110 aminoácidos de las regiones variables. En cambio, las regiones V consisten en menos tramos variables (p. ej., relativamente invariantes) llamados regiones marco (FR) de aproximadamente 15-30 aminoácidos separados por regiones más cortas de mayor variabilidad (p. ej., variabilidad extrema) llamadas “regiones hipervariables”, que tienen cada una aproximadamente 9-12 aminoácidos de largo. Las regiones variables de cadenas pesada y ligera comprenden cada una cuatro FR, que adoptan ampliamente una configuración de lámina β , conectada por tres regiones hipervariables, que forman bucles que conectan, y en algunos casos forman parte de, la estructura de lámina β . Las regiones hipervariables en cada cadena se mantienen juntas en estrecha proximidad por las FR y, con las regiones hipervariables de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión al antígeno de los anticuerpos (ver, p. ej., Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest (5.^a ed. 1991)). Las regiones constantes no se involucran directamente en la unión de un anticuerpo a un antígeno, pero exhiben diversas funciones efectoras, tales como la participación del anticuerpo en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Las regiones variables difieren extensamente en secuencias entre diferentes anticuerpos. En modalidades específicas, la región variable es una región variable humana.

El término “numeración de residuos de región variable de acuerdo con Kabat” o “numeración de posición de aminoácidos como en Kabat”, y variaciones de estos, se

refiere al sistema de numeración usado para regiones variables de cadena pesada o regiones variables de cadena ligera de la compilación de anticuerpos en Kabat *et al.*, *supra*. Con el uso de este sistema de numeración, la secuencia de aminoácidos lineal real puede contener menos o más aminoácidos correspondientes a un acortamiento de, o inserción en, una FR o CDR del dominio variable. Por ejemplo, un dominio variable de cadena pesada puede incluir una única inserción de aminoácidos (residuo 52a de acuerdo con Kabat) después del residuo 52 y tres residuos insertados (*p. ej.*, residuos 82a, 82b y 82c, etc. de acuerdo con Kabat) después del residuo 82. La numeración de Kabat de los residuos puede determinarse para un anticuerpo determinado mediante alineamiento en las regiones de homología de la secuencia del anticuerpo con una secuencia numerada Kabat “estándar”. El sistema de numeración de Kabat se usa, generalmente, cuando se refiere a un residuo en el dominio variable (aproximadamente residuos 1-107 de la cadena ligera y residuos 1-113 de la cadena pesada) (*p. ej.*, Kabat *et al.*, *supra*). El “sistema de numeración de la UE” o “índice de la UE” se usa, generalmente, para referirse a un residuo en una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina (*p. ej.*, el índice de la UE indicado en Kabat *et al.*, *supra*). El “índice de la UE como en Kabat” se refiere a la numeración de residuos del anticuerpo humano IgG 1 de la UE. Otros sistemas de numeración han sido descritos, por ejemplo, por AbM, Chothia, Contact, IMGT y AHon.

El término “cadena pesada”, cuando se usa con referencia a un anticuerpo, se refiere a una cadena de polipéptidos de aproximadamente 50-70 kDa, en donde la porción amino-terminal incluye una región variable de aproximadamente 120 a 130 o más aminoácidos, y una porción carboxi-terminal incluye una región constante. La región constante puede ser aquella de cinco tipos distintos (*p. ej.*, isotipos) denominados alfa

(α), delta (δ), épsilon (ϵ), gamma (γ), y mu (μ), con base en la secuencia de aminoácidos de la región constante de cadena pesada. Las distintas cadenas pesadas difieren en tamaño: α , δ e γ contienen aproximadamente 450 aminoácidos, mientras que μ y ϵ contienen aproximadamente 550 aminoácidos. Cuando se combinan con una cadena ligera, estos distintos tipos de cadenas pesadas dan lugar a cinco clases bien conocidas (*p. ej.*, isotipos) de anticuerpos, IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, respectivamente, que incluyen cuatro subclases de IgG, específicamente, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

El término “cadena ligera”, cuando se usa con referencia a un anticuerpo, se refiere a una cadena de polipéptidos de aproximadamente 25 kDa, en donde la porción amino-terminal incluye una región variable de aproximadamente 100 a aproximadamente 110 o más aminoácidos, y una porción carboxi-terminal incluye una región constante. La longitud aproximada de una cadena ligera es de 211 a 217 aminoácidos. Existen dos tipos distintos, denominados kappa (κ) o lambda (λ) con base en la secuencia de aminoácidos de los dominios constantes.

Como se usa en la presente descripción, los términos “región hipervariable”, “HVR”, “región determinante de complementariedad” y “CDR ” se usan indistintamente. Una “CDR” se refiere a una de tres regiones hipervariables (H1, H2 o H3) dentro de la región no estructural de la estructura de hoja- β de VH de la inmunoglobulina (Ig o anticuerpo) o una de tres regiones hipervariables (L1, L2 o L3) dentro de la región no estructural de la estructura de hoja- β de VL del anticuerpo. En consecuencia, las CDR son secuencias de región variable intercaladas dentro de las secuencias de región estructural.

Las regiones CDR son bien conocidas por los expertos en la técnica y han sido definidas por sistemas de numeración muy conocidos. Por ejemplo, las regiones

determinantes de complementariedad (CDR) de Kabat se basan en la variabilidad de la secuencia y son las más comúnmente usadas (*ver, p. ej., Kabat et al., supra*). Chothia se refiere más bien a la ubicación de los bucles estructurales (*ver, p. ej., Chothia y Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17*). El extremo del bucle de CDR-H1 de Chothia, cuando se numera usando la convención de numeración de Kabat, varía entre H32 y H34 dependiendo de la longitud del bucle (esto se debe a que el esquema de numeración de Kabat coloca las inserciones en H35A y H35B; si ni 35A ni 35B están presentes, el bucle termina en 32; si solo está presente 35A, el bucle termina en 33; si 35A y 35B están presentes, el bucle termina en 34). Las regiones hipervariables de AbM representan un compromiso entre las CDR de Kabat y los bucles estructurales de Chothia, y son usadas por el software de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular (*ver, p. ej., Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann y Dübel editores., 2.^a ed. 2010)*). Las regiones hipervariables de “contacto” están basadas en un análisis de las estructuras cristalinas complejas disponibles. Otro sistema de numeración universal desarrollado y adoptado ampliamente es un sistema de información ImMunoGeneTics (IMGT) (Lafranc *et al.*, 2003, *Dev. Ident. Immunol.* 27(1):55-77). IMGT es un sistema integrado de información especializado en inmunoglobulinas (IG), receptores de células T (TR) y el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de humanos y otros vertebrados. En la presente descripción, se hace referencia a las CDR en términos de secuencia de aminoácidos y la ubicación dentro de la cadena ligera o pesada. Debido a que la “ubicación” de las CDR dentro de la estructura del dominio variable de la inmunoglobulina se conserva entre las especies y se encuentra presente en

estructuras denominadas bucles, mediante el uso de sistemas de numeración que alinean secuencias de dominio variable de acuerdo con características estructurales, los residuos de marco y CDR y se identifican fácilmente. Esta información puede usarse en el injerto y reemplazo de residuos de CDR de inmunoglobulinas de una especie en una estructura aceptora, típicamente, de un anticuerpo humano. Un sistema de numeración adicional (AHon) ha sido desarrollado por Honegger y Plückthun, 2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70. La correspondencia entre el sistema de numeración, que incluye, por ejemplo, la numeración de Kabat y el sistema de numeración único de IMGT, es muy conocida por un experto en la técnica (*ver, p. ej., Kabat, supra; Chothia y Lesk, supra; Martin, supra; Lefranc et al., supra*). Los residuos de cada una de estas regiones hipervariables o CDR se indican a continuación.

Bucle	Kabat	AbM	Chothia	Contact	IMGT
CDR L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36	L27--L38
CDR L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55	L56--L65
CDR L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96	L105-L117
CDR H1	H31--H35B (Numeración de Kabat)	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B	H27--H38
CDR H1	H31--H35 (Numeración de Chothia)	H26--H35	H26--H32	H30--H35	
CDR H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58	H56--H65
CDR H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101	H105-H117

Los límites de una CDR dada pueden variar dependiendo del esquema usado para la identificación. Por lo tanto, a menos que se especifique de cualquier otra manera, los términos “CDR” y “región determinante de complementariedad” de un anticuerpo dado o una región de este, tal como una región variable, así como CDR individuales (p. ej., “CDR-H1, CDR-H2”) del anticuerpo o una región de este, debe entenderse que abarcan la región determinante de complementariedad tal como se define en cualquiera de los esquemas conocidos descritos anteriormente en la presente descripción. En algunos casos, se especifica el esquema para la identificación de una CDR o varias CDR en particular, tal como la CDR según lo definido por el método de Kabat, Chothia o Contac. En otros casos, se proporciona la secuencia de aminoácidos particular de una CDR.

Las regiones hipervariables pueden comprender “regiones hipervariables extendidas” de la siguiente manera: 24-36 o 24-34 (L1), 46-56 o 50-56 (L2), y 89-97 o 89-96 (L3) en la VL, y 26-35 o 26-35A (H1), 50-65 o 49-65 (H2), y 93-102, 94-102, o 95-102 (H3) en la VH.

El término “región constante” o “dominio constante” se refiere a una porción del extremo carboxi terminal de la cadena ligera y pesada que no está implicada directamente en la unión del anticuerpo al antígeno pero que exhibe diversas funciones efectoras, tales como la interacción con el receptor Fc. Los términos se refieren a la porción de una molécula de inmunoglobulina que tiene una secuencia de aminoácidos más conservada con respecto a la otra porción de la inmunoglobulina, la región variable, que contiene el sitio de unión al antígeno. La región constante puede contener las regiones CH1, CH2 y CH3 de la cadena pesada y la región CL de la cadena ligera.

El término “marco” o “FR” se refiere a los residuos de la región variable que flanquean las CDR. Los residuos FR están presentes, por ejemplo, en anticuerpos quiméricos, humanizados, humanos, de dominio (p. ej., anticuerpos de dominio único), diacuerpos, anticuerpos lineales y anticuerpos biespecíficos. Los residuos de FR son aquellos residuos de dominio variable distintos de los residuos de la región hipervariable o residuos de CDR.

El término “región Fc”, en la presente descripción, se usa para definir una región de extremo C-terminal de una cadena pesada de inmunoglobulina, que incluye, por ejemplo, regiones Fc de secuencia nativa, regiones Fc recombinantes y regiones Fc variantes. Aunque los límites de la región Fc de una cadena pesada de inmunoglobulina podrían variar, la región Fc de cadena pesada de la IgG humana se define, frecuentemente, como tramo desde un residuo de aminoácidos en la posición Cys226, o desde Pro230, al extremo carboxilo-terminal de esta. La lisina de extremo C-terminal (residuo 447 de acuerdo con el sistema de numeración de la UE) de la región Fc puede eliminarse, por ejemplo, durante la producción o la purificación del anticuerpo, o mediante el diseño recombinante del ácido nucleico que codifica una cadena pesada del anticuerpo. En consecuencia, una composición de anticuerpos intactos puede comprender poblaciones de anticuerpos con todos los residuos K447 eliminados, poblaciones de anticuerpos sin residuos K447 eliminados y poblaciones de anticuerpos que tienen una mezcla de anticuerpos con y sin el residuo K447. Un “región Fc funcional” posee una “función efectora” de una secuencia nativa de la región Fc. Las “funciones efectoras” ilustrativas incluyen la unión a C1q; CDC; unión de receptor Fc; ADCC; fagocitosis; regulación hacia abajo de los receptores de superficie

celular (*p. ej.*, receptor de células B), etc. Tales funciones efectoras requieren, generalmente, que la región Fc se combine con una región de unión o dominio de unión (*p. ej.*, una región o dominio variable de anticuerpo) y pueden evaluarse mediante varios ensayos conocidos por los expertos en la técnica. Una “región Fc variante” comprende una secuencia de aminoácidos que difiere de la de una región Fc de secuencia nativa en virtud de al menos una modificación de aminoácidos (*p. ej.*, mediante sustitución, adición o delección). En ciertas modalidades, la región Fc variante tiene al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con una región Fc de secuencia nativa o con la región Fc de un polipéptido parental, por ejemplo, de aproximadamente una a aproximadamente diez sustituciones de aminoácidos, o de aproximadamente una a aproximadamente cinco sustituciones de aminoácidos en una región Fc de secuencia nativa en la región Fc de un polipéptido parental. La región Fc variante, en la presente descripción, puede tener al menos aproximadamente 80 % de homología con una región Fc de secuencia nativa y/o con una región Fc de un polipéptido parental, o al menos aproximadamente 90 % de homología con esta, por ejemplo, al menos aproximadamente 95 % de homología con esta.

Como se usa en la presente descripción, un “epítopo” es un término en la técnica y se refiere a una región localizada de un antígeno al cual una molécula de unión (*p. ej.*, un anticuerpo que comprende una secuencia de anticuerpos de dominio único) puede unirse específicamente. Un epítopo puede ser un epítopo lineal o un epítopo conformacional, no lineal o discontinuo. En el caso de un antígeno de polipéptido, por ejemplo, un epítopo puede ser aminoácidos contiguos del polipéptido (un epítopo “lineal”) o un epítopo puede comprender aminoácidos a partir de dos o más regiones no contiguas del polipéptido (un

epítopo “conformacional”, “no lineal” o “discontinuo”). Un experto en la técnica apreciará que, generalmente, un epítopo lineal puede o no ser dependiente de una estructura secundaria, terciaria o cuaternaria. Por ejemplo, en algunas modalidades, una molécula de unión se une a un grupo de aminoácidos independientemente de si están plegados en una estructura de proteína tridimensional natural. En otras modalidades, una molécula de unión requiere residuos de aminoácidos que hacen que el epítopo exhiba una conformación particular (*p. ej.*, flexión, torsión, giro o pliegue) para reconocer y unir el epítopo.

“Potenciar” o “promover”, o “aumentar” o “ampliar” o “expandir” se refieren, generalmente, a la capacidad de una composición contemplada en la presente descripción para producir, provocar o causar una mayor respuesta fisiológica (es decir, efectos posteriores) en comparación con la respuesta causada por ya sea el vehículo o una molécula/composición de control. Una respuesta fisiológica mensurable puede incluir, pero no se limita a, un aumento de la transcitosis directa o inversa, entre otros evidentes a partir de la comprensión en la técnica y la descripción en la presente descripción. En ciertas modalidades, una cantidad “mayor” o “mejorada” puede ser una cantidad “estadísticamente significativa”, y puede incluir un aumento que es de 1,1, 1,2, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30 o más veces (*p. ej.*, 500, 1000 veces) (que incluye todos los números enteros y decimales entre y por encima de 1, *p. ej.*, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, etc.) la respuesta producida por el vehículo o una composición de control.

Los términos “polipéptido” y “péptido” y “proteína” pueden usarse indistintamente en la presente descripción para referirse a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede ser interrumpido por no aminoácidos. Los términos

también abarcan un polímero de aminoácidos que se modificó naturalmente o por intervención; por ejemplo, la formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación o modificación. Dentro de la definición también se incluyen, por ejemplo, los polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido, que incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos no naturales, así como otras modificaciones conocidas en la técnica. Se entiende que, debido a que los polipéptidos de esta descripción pueden basarse en anticuerpos u otros miembros de la superfamilia de inmunoglobulina, en ciertas modalidades, un “polipéptido” puede ocurrir como una cadena única o como dos o más cadenas asociadas.

El término “vector” se refiere a una sustancia que se usa para transportar o incluir una secuencia de ácido nucleico, que incluye, por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico que codifica una molécula de unión (p. ej., un anticuerpo) como se describe en la presente descripción, para introducir una secuencia de ácido nucleico en una célula huésped. Los vectores aplicables para usarse incluyen, por ejemplo, vectores de expresión, plásmidos, vectores de fagos, vectores virales, episomas y cromosomas artificiales, que pueden incluir secuencias de selección o marcadores operables para una integración estable en un cromosoma de la célula huésped. Adicionalmente, los vectores pueden incluir uno o más genes marcadores seleccionables y secuencias de control de expresión apropiadas. Los genes marcadores seleccionables que pueden incluirse, por ejemplo, proporcionan resistencia a antibióticos o toxinas, complementan deficiencias auxotróficas o suministran nutrientes críticos que no están en los medios de cultivo. Las secuencias de control de expresión pueden incluir promotores constitutivos e inducibles,

potenciadores de transcripción, terminadores de transcripción y lo similar, que son muy conocidos en la técnica. Cuando dos o más moléculas de ácido nucleico se coexpresarán (*p. ej.*, tanto una cadena pesada y una cadena ligera del anticuerpo como un VH y VL del anticuerpo), ambas moléculas de ácido nucleico pueden insertarse, por ejemplo, en un vector de expresión único o en vectores de expresión separados. Para el vector de expresión único, los ácidos nucleicos codificantes puedan estar operativamente unidos a una secuencia de control de expresión común o ligados a diferentes secuencias de control de expresión, tales como un promotor inducible y un promotor constitutivo. La introducción de las moléculas de ácido nucleico en una célula huésped puede confirmarse mediante métodos muy conocidos en la técnica. Tales métodos incluyen, por ejemplo, el análisis de ácido nucleico tal como la membrana de Northern o la ampliación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ARNm, inmunotransferencia para la expresión de productos génicos u otros métodos analíticos adecuados para probar la expresión de una secuencia de ácido nucleico introducida o su correspondiente producto génico. Un experto en la técnica entenderá que las moléculas de ácido nucleico se expresan en una cantidad suficiente para producir un producto deseado, y se entiende, además, que los niveles de expresión pueden optimizarse para obtener suficiente expresión mediante métodos muy conocidos en la técnica.

El término “huésped”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un mamífero (*p. ej.*, un humano).

El término “célula huésped”, como se usa en la presente descripción, se refiere a una célula de un sujeto particular que puede transfectarse con una molécula de ácido nucleico y la progenie o progenie potencial de una célula. La progenie de

una célula así puede no ser idéntica a la célula original transfectada con la molécula de ácido nucleico, por ejemplo, debido a mutaciones o influencias ambientales que pueden ocurrir en generaciones posteriores o la integración de la molécula de ácido nucleico en el genoma de la célula huésped.

Un “ácido nucleico aislado” es un ácido nucleico, por ejemplo, un ARN, ADN o una mezcla de ácidos nucleicos, que está sustancialmente separado de otras secuencias de ADN de genoma, así como proteínas o complejos tales como los ribosomas y polimerasas, que naturalmente acompañan a una secuencia nativa. Una molécula de ácido nucleico “aislada” es aquella que está separada de otras moléculas de ácido nucleico que están presentes en la fuente natural de la molécula de ácido nucleico. Además, una molécula de ácido nucleico “aislada”, tal como una molécula de ADNc, puede estar sustancialmente libre de otro material celular o medio de cultivo cuando se produce mediante técnicas recombinantes, o sustancialmente libre de precursores químicos u otras sustancias químicas cuando se sintetiza químicamente. En una modalidad específica, una o más moléculas de ácido nucleico que codifican un anticuerpo de dominio único o un anticuerpo como se describe en la presente descripción están aisladas o purificadas. El término abarca las secuencias de ácido nucleico que se han extraído de su ambiente de origen natural, e incluyen aislados de ADN recombinante o clonado y análogos químicamente sintetizados o análogos biológicamente sintetizados por sistemas heterólogos. Una molécula sustancialmente pura puede incluir formas aisladas de la molécula.

“Polinucleótido” o “ácido nucleico”, tal como se usa indistintamente en la presente descripción, se refiere a polímeros de nucleótidos de cualquier longitud, e incluye

ADN y ARN. Los nucleótidos pueden ser desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos, nucleótidos modificados o bases, y/o sus análogos, o cualquier sustrato que pueda incorporarse en un polímero mediante la polimerasa de ADN o ARN o mediante una reacción sintética. Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y sus análogos. “Oligonucleótido”, tal como se usa en la presente descripción, se refiere a polinucleótidos cortos, generalmente monocatenarios, sintéticos, que tienen generalmente, pero no necesariamente, menos de aproximadamente 200 nucleótidos de longitud. Los términos “oligonucleótido” y “polinucleótido” no se excluyen mutuamente. La descripción anterior para los polinucleótidos es aplicable, por igual y plenamente, para los oligonucleótidos. Una célula que produce una molécula de unión de la presente descripción puede incluir una celular de hibridoma parental, así como células huésped bacterianas y eucariotas en las que se han introducido ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos. A menos que se especifique de cualquier otra manera, el extremo izquierdo de cualquier secuencia de polinucleótidos monocatenaria descrita en la presente descripción es el extremo 5'; la dirección izquierda de la secuencias de polinucleótidos bicatenarias se denomina dirección 5'. La dirección de la adición de 5' a 3' de transcritos de ARN incipientes se denomina la dirección de transcripción; las regiones de secuencia en la cadena de ADN que tiene la misma secuencia que el transcrito de ARN, que son 5' al extremo 5' del transcrito de ARN se denomina “secuencias corriente arriba”; las regiones de secuencia en la cadena de ADN que tiene la misma secuencia que el transcrito de ARN que son 3' al extremo 3' del transcrito de ARN se denominan “secuencias corriente abajo”.

Como se usa en la presente descripción, el término “unido operativamente” y frases similares (p. ej., se fusiona genéticamente), cuando se usan en referencia a ácidos nucleicos o aminoácidos, se refieren al enlace operativo de secuencias de ácido nucleico o secuencia de aminoácidos, respectivamente, colocadas en relaciones funcionales entre sí. Por ejemplo, un promotor operativamente unido, elementos potenciadores, marco de lectura abierto, UTR 5' y 3' y secuencias terminadoras resultan en la producción precisa de una molécula de ácido nucleico (p. ej., ARN). En algunas modalidades, los elementos de ácido nucleico unidos operativamente resultan en la transcripción de un marco de lectura abierto y, en última instancia, en la producción de un polipéptido (es decir, expresión del marco de lectura abierto). Como otro ejemplo, un péptido operativamente unido es aquel en el cual los dominios funcionales se colocan con una distancia adecuada entre sí para impartir la función prevista de cada dominio.

El término “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente descripción, significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o enumerado en la Farmacopea de los EE. UU., Farmacopea Europea, u otra farmacopea generalmente reconocida, para usarse en animales y/o en seres humanos.

Por “excipiente” se entiende un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, solvente o material encapsulante líquidos o sólidos. Los excipientes incluyen, por ejemplo, materiales encapsulantes o aditivos tales como aceleradores de absorción, antioxidantes, aglutinantes, reguladores, portadores, agentes de revestimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes de desintegración, emulsionantes, extensores, cargas, agentes saborizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de

liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, agentes de solubilización, agentes humectantes y mezclas de estos. El término “excipiente” también puede referirse a un diluyente, adyuvante (p. ej., el adyuvante de Freund (completo o incompleto) o vehículo).

En algunas modalidades, los excipientes son excipientes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen reguladores, tal como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, que incluyen ácido ascórbico; polipéptido de peso molecular bajo (*p. ej.*, menos de aproximadamente 10 residuos de aminoácidos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; alcoholes de azúcar, tales como manitol o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; y/o surfactantes no iónicos, tales como Tween™, polietilenglicol (PEG) y con PLURONICS™. Otros ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables se describen en Remington y Gennaro, Remington's Pharmaceutical Sciences (18.^a ed. 1990).

En una modalidad, cada componente es “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y es adecuado para usar en contacto con el tejido u órgano de humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Ver, por ejemplo, Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6.^a ed.; Ausubel et al., editores.

The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3.^a ed.; Ash y Ash Editores.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2.^a ed.; A Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009. En algunas modalidades, los excipientes farmacéuticamente aceptables son no tóxicos para la célula o mamífero que se expone a estos en las dosis y concentraciones usadas. En algunas modalidades, un excipiente farmacéuticamente aceptable es una solución acuosa regulada en pH.

En algunas modalidades, los excipientes son líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de frijol de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y lo similar. El agua es un excipiente ilustrativo cuando una composición (*p. ej.*, una composición farmacéutica) se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y la dextrosa acuosa y soluciones de glicerol también pueden usarse como excipientes líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Un excipiente también puede incluir almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y lo similar. La composición, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes reguladores de pH. Las composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación prolongada y lo similar. Las composiciones por vía oral, incluidas las formulaciones, pueden incluir excipientes estándar tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, *etc.*

Las composiciones, que incluyen compuestos farmacéuticos, pueden contener una molécula de unión (p. ej., un anticuerpo), por ejemplo, en forma aislada o purificada, junto con una cantidad adecuada de excipientes.

El término “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en la presente descripción, se refiere a la cantidad de un anticuerpo de dominio único o una molécula terapéutica que comprende un agente y el anticuerpo de dominio único o composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción que es suficiente para producir el resultado deseado.

Los términos “sujeto” y “paciente” pueden usarse indistintamente. Como se usa en la presente descripción, en ciertas modalidades, un sujeto es un mamífero, tal como un no primate (*p. ej.*, vaca, cerdo, caballo, gato, perro, rata, *etc.*) o un primate (*p. ej.*, mono y humano). En modalidades específicas, el sujeto es un humano. En una modalidad, el sujeto es un mamífero, *p. ej.*, un ser humano, diagnosticado con una condición o trastorno. En otra modalidad, el sujeto es un mamífero, *p. ej.*, un ser humano, en riesgo de desarrollar una condición o trastorno.

“Administrar” o “administración” se refiere al acto de inyectar o, de cualquier otra manera, suministrar físicamente una sustancia, en la medida en que existe fuera del cuerpo, a un paciente, tal como mediante el suministro mucoso, intradérmico, intravenoso, intramuscular y/o cualquier otro método de suministro físico descrito en la presente descripción o conocido en la técnica.

Como se usa en la presente descripción, los términos “tratar”, “tratamiento”, “que trata” se refieren a la reducción o mejoría de la progresión, gravedad y/o duración de una enfermedad o condición que resulta de la administración de una o

más terapias. El tratamiento puede determinarse al evaluar si ha habido una disminución, alivio y/o mitigación de uno o más síntomas asociados con el trastorno subyacente de tal manera que se observa una mejoría en el paciente, a pesar de que el paciente aún puede estar afectado por el trastorno subyacente. El término “tratar” incluye tanto la gestión como el mejoramiento de la enfermedad. Los términos “manejar” “gestionar” y “gestión” se refieren a los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de una terapia que no necesariamente resulta en una cura de la enfermedad.

Los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención” se refieren a reducir la probabilidad de aparición (o reaparición) de una enfermedad, trastorno, condición o síntoma(s) asociado(s) (p. ej., diabetes o un cáncer).

El término “aproximadamente” significa dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 %, dentro de 9 %, dentro de 8 %, dentro de 7 %, dentro de 6 %, dentro de 5 %, dentro de 4 %, dentro de 3 %, dentro de 2 %, dentro de 1 %, o menos de un valor o rango dado.

Como se usa en la presente descripción y reivindicaciones, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen las formas plurales a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera.

Se entiende que donde se describen modalidades en la presente descripción con el término “que comprende”, también se proporcionan de cualquier otra manera modalidades análogas descritas en términos de “que consiste en” y/o “que consiste esencialmente en”. También se entiende que donde se describen modalidades en la presente descripción con el uso de la frase “que consiste esencialmente en”, también

se proporcionan de cualquier otra manera modalidades análogas descritas en términos de “que consiste en”.

El término “entre”, como se usa en una frase tal como “entre A y B” o “entre A-B”, se refiere a un rango que incluye tanto A como B.

El término “y/o”, como se usa en una frase tal como “A y/o B” en la presente descripción, pretende incluir ambos A y B; A o B; A (solo); y B (solo). De la misma manera, el término “y/o”, como se usa en una frase tal como “A, B y/o C”, pretende abarcar cada una de las siguientes modalidades: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

5.2. Anticuerpos de dominio único

5.2.1 Anticuerpos de dominio único que se dirigen al pIgR

En la presente descripción se proporcionan anticuerpos de dominio único (p. ej., dominios VHH) capaces de unirse a receptores de inmunoglobulina polimérica (pIgR), que pueden actuar como un dominio de suministro de agentes terapéuticos.

En varias modalidades, los anticuerpos de dominio único (p. ej., dominios VHH) proporcionados en la presente descripción se unen a los pIgR humanos (ID de Genbank: CR749533) (Ver Turula, H. & Wobus, C.E. The Role of the Polymeric Immunoglobulin Receptor and Secretory Immunoglobulins during Mucosal Infection and Immunity. *Viruses* **10** (2018). En otras modalidades, los anticuerpos de dominio único (p. ej., dominios VHH) proporcionados en la presente descripción se unen al pIgR de ratón.

El pIgR humano (hPIgR) es un receptor de transmembrana de paso único y de 82 kDa que contiene un dominio extracelular (ECD) de 620 residuos, un dominio transmembrana de 23 residuos y un dominio intracelular de 103 residuos.

El pIgR transporta las formas poliméricas solubles de la IgA e IgM a los tejidos mucosos apicales desde el lado basolateral del epitelio. El proceso de transporte de inmunoglobulinas poliméricas desde el lado basolateral al apical es la transcitosis. Después de la transcitosis, la ECD de pIgR que contiene cinco dominios (componente secretor) se escinde proteolíticamente y se libera en la mucosa con o sin IgA. Además de la transcitosis, el pIgR tiene diversas funciones diferentes que incluyen, pero no se limitan a, conferir estabilidad a la IgA, la exclusión inmune, las propiedades antiinflamatorias y homeostasis de los comensales en el sistema inmunitario mucoso.

Aproximadamente el 75 % de la producción total de anticuerpos diarios se dirige a las moléculas de IgA. En humanos, hay dos genes C α que codifican la subclase IgA: IgA1 e IgA2 (IgA2m(1) y (2) alotipos). La IgA1 tiene la región bisagra alargada que carece de IgA2, que contiene diversos sitios O-glicano y es susceptible a la escisión proteolítica. La IgA endógena está presente en diversas formas en una manera dependiente del compartimiento. La IgA monomérica (mIgA) es la forma predominante en el suero (a una concentración de 1-3 mg/ml), principalmente como IgA1 (aproximadamente 90 %) producida en la médula ósea. La IgA dimérica (dIgA) se forma por medio del puente S-S del cordal de Fc C-terminal con la cadena J. La dIgA se produce localmente en el sitio objetivo de acción y se transporta a través de la superficie de la mucosa hacia las secreciones de los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario. La IgA secretora (S-IgA) se forma por medio del complejo dIgA con el dominio extracelular del receptor de Ig polimérica (pIgR). La escisión del componente secretor (SC, por sus siglas en inglés) en la superficie mucosa de las células epiteliales libera la S-IgA.

El receptor de inmunoglobulina polimérica (pIgR) se une a la IgA dimérica soluble por medio de las interacciones mediadas por la Fc y la cadena J. El pIgR no se une o transporta las moléculas de IgG a través del epitelio mucoso. Aunque las moléculas de IgG carecen de un mecanismo de transporte activo dirigido al lumen, la atribución de capacidades de unión de pIgR a la IgG puede mediar el transporte selectivo de los anticuerpos IgG hacia el lumen de la mucosa.

La estructura del pIgR se resume en la Figura 6A. Un mecanismo de transporte mediado por el pIgR se resume en la Figura 6B. La expresión del pIgR en diversos órganos se muestra en la Figura 7.

En la presente descripción, es un sorprendente hallazgo el que los anticuerpos de dominio único proporcionados en la presente descripción transporten desde una superficie apical a una superficie basolateral (transcitosis inversa), así como desde el lado basolateral al apical (transcitosis).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único (p. ej., dominio VHH) proporcionado en la presente descripción compite con la unión de la IgA al pIgR. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único (p. ej., dominio VHH) proporcionado en la presente descripción promueve la unión de la IgA al pIgR. En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único (p. ej., dominio VHH) proporcionado en la presente descripción al pIgR es de 4 a 525 nM. En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único (por ejemplo, dominio VHH) proporcionado en la presente descripción al pIgR es menor que 525 nM. En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único (por ejemplo, dominio VHH) proporcionado en la presente descripción al pIgR es menor

que 400 nM. En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único (por ejemplo, dominio VHH) proporcionado en la presente descripción al pIgR es menor que 350 nM. En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único (por ejemplo, dominio VHH) proporcionado en la presente descripción al pIgR es menor que 300 nM. En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único (por ejemplo, dominio VHH) proporcionado en la presente descripción al pIgR es menor que 250 nM. En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único (por ejemplo, dominio VHH) proporcionado en la presente descripción al pIgR es menor que 200 nM. En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único (por ejemplo, dominio VHH) proporcionado en la presente descripción al pIgR es menor que 150 nM. En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único (por ejemplo, dominio VHH) proporcionado en la presente descripción al pIgR es menor que 100 nM. En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único (por ejemplo, dominio VHH) proporcionado en la presente descripción al pIgR es menor que 50 nM. En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único (p. ej., dominio VHH) proporcionado en la presente descripción al pIgR es de 4 a 525 nM. En algunas modalidades, la K_D de la unión del anticuerpo de dominio único (p. ej., dominio VHH) proporcionado en la presente descripción al pIgR es de 4 a 34 nM. Los experimentos de interferometría de biocapa descritos en la presente descripción muestran 8 ligantes de dominio VHH que tienen valores de K_D menores que 50 nM para la unión al ectodominio de pIgR humano (ver la Tabla 1).

En algunas modalidades, la T_m del anticuerpo de dominio único (p. ej., dominio VHH) es de 53 a 77 °C. En algunas modalidades, la T_m del anticuerpo de dominio único (p. ej., dominio VHH) es de 53,9 a 76,4 °C. En algunas modalidades, la T_m del anticuerpo de dominio único (p. ej., dominio VHH) es de 61 a 77 °C. En algunas modalidades, el T_m del anticuerpo de dominio único (p. ej., dominio VHH) es de 61 a 71 °C.

En algunas modalidades, el valor EC50 para el anticuerpo de dominio único (p. ej., dominio VHH) de unión a una célula de hplgR de MDCK es menor que 10 nM. Tales seis ligantes que comprenden un dominio VHH se describen en la Tabla 1.

En un aspecto, en la presente descripción se proporciona un dominio VHH que se une al dominio 1 del plgR, en donde el dominio VHH comprende la secuencia de la CDR1, CDR2 y/o CDR3 del VHH2 o VHH3 descritos en la presente descripción. En consecuencia, en algunas modalidades, el dominio VHH que se une al dominio 1 del plgR comprende una secuencia de la CDR1, CDR2 y CDR3 de:

VHH2:

- i) la secuencia de la CDR1 de SYRMG (sec. con núm. de ident.: 1), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 30), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 61);
- ii) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSY (sec. con núm. de ident.: 10), la secuencia de la CDR2 de DWNGRGTTY (sec. con núm. de ident.: 40) o WNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 260), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 72) o TVLTDPRVLNEYA (sec. con núm. de ident.: 273);

- iii) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYR (sec. con núm. de ident.: 20, la secuencia de la CDR2 de IDWNGRGTYR (sec. con núm. de ident.: 50) o IDWNGRGTYR (sec. con núm. de ident.: 270), y la secuencia de la CDR3 de CAATTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 83) o AATTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 284);
- iv) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 154), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYRYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 184), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 215);
- v) la secuencia de la CDR1 de SSYRMG (sec. con núm. de ident.: 164), la secuencia de la CDR2 de FVAIDWNGRGTYRYR (sec. con núm. de ident.: 194), y la secuencia de la CDR3 de AATTVLTDPRVLNEYA (sec. con núm. de ident.: 226); o
- vi) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 174), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYR (sec. con núm. de ident.: 204), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 237); o

VHH3:

- i) la secuencia de la CDR1 de INVMG (sec. con núm. de ident.: 2), la secuencia de la CDR2 de RINGGGITHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 31), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 62);
- ii) la secuencia de la CDR1 de GSIFSIN (sec. con núm. de ident.: 11, la secuencia de la CDR2 de NGGGI (sec. con núm. de ident.: 41) o GGG (sec.

- con núm. de ident.: 261), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 73) o VFGSSGYVET (sec. con núm. de ident.: 274);
- iii) la secuencia de la CDR1 de GSIFSINV (sec. con núm. de ident.: 21), la secuencia de la CDR2 de INGGGIT (sec. con núm. de ident.: 51), y la secuencia de la CDR3 de KADVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 84);
- iv) la secuencia de la CDR1 de GSIFSINVMG (sec. con núm. de ident.: 155), la secuencia de la CDR2 de RINGGGITHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 185), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 216);
- v) la secuencia de la CDR1 de SINVMG (sec. con núm. de ident.: 165), la secuencia de la CDR2 de LVARINGGGITH (sec. con núm. de ident.: 195), y la secuencia de la CDR3 de KADVFGSSGYVET (sec. con núm. de ident.: 227); o
- vi) la secuencia de la CDR1 de GSIFSINVMG (sec. con núm. de ident.: 175), la secuencia de la CDR2 de RINGGGITH (sec. con núm. de ident.: 205), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 238).

En un aspecto, en la presente descripción se proporciona un dominio VHH que se une al dominio 2 del plgR, en donde el dominio VHH comprende la secuencia de CDR1, CDR2 y/o CDR3 del VHH4 o VHH6 descritos en la presente descripción. En consecuencia, en algunas modalidades, el dominio VHH que se une al dominio 2 del plgR comprende una secuencia de CDR1, CDR2 y CDR3 de:

VHH4:

- i) la secuencia de la CDR1 de SNAMG (sec. con núm. de ident.: 3), la secuencia de la CDR2 de FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 32), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 63);
- ii) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSN (sec. con núm. de ident.: 12, la secuencia de la CDR2 de DRIAT (sec. con núm. de ident.: 42) o RIA (sec. con núm. de ident.: 262), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 74) o LTA (sec. con núm. de ident.: 275);
- iii) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNA (sec. con núm. de ident.: 22), la secuencia de la CDR2 de IDRIATT (sec. con núm. de ident.: 52), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTAR (sec. con núm. de ident.: 85);
- iv) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 156), la secuencia de la CDR2 de FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 186), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 217);
- v) la secuencia de la CDR1 de SSNAMG (sec. con núm. de ident.: 166), la secuencia de la CDR2 de WVGFIATTTT (sec. con núm. de ident.: 196), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTA (sec. con núm. de ident.: 228); o
- vi) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 176), la secuencia de la CDR2 de FIDRIATTT (sec. con núm. de ident.: 206), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 239); o

VHH6:

- i) la secuencia de la CDR1 de SDAMG (sec. con núm. de ident.: 5), la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 34), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 65);

- ii) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSD (sec. con núm. de ident.: 14), la secuencia de la CDR2 de SGGGT (sec. con núm. de ident.: 44) o GGG (sec. con núm. de ident.: 264), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 76) o LTS (sec. con núm. de ident.: 277); o
- iii) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDA (sec. con núm. de ident.: 24), la secuencia de la CDR2 de ISGGGTT (sec. con núm. de ident.: 54), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTSR (sec. con núm. de ident.: 87);
- iv) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDAMG (sec. con núm. de ident.: 158), la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 188), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 219);
- v) la secuencia de la CDR1 de SSDAMG (sec. con núm. de ident.: 168), la secuencia de la CDR2 de WVAFISGGGTTT (sec. con núm. de ident.: 198), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTS (sec. con núm. de ident.: 230); o
- vi) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDAMG (sec. con núm. de ident.: 178), la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTT (sec. con núm. de ident.: 208), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 241).

En un aspecto, en la presente descripción se proporciona un dominio VHH que se une al dominio 4-5 del pIgR, en donde el dominio VHH comprende la secuencia de la CDR1, CDR2 y/o CDR3 de VHH5, VHH7, VHH9, VHH10 o VHH11 descritos en la presente descripción. En consecuencia, en algunas modalidades, el dominio VHH que se une al dominio 4-5 del pIgR comprende la secuencia de la CDR1, CDR2 y CDR3 de:

VHH5:

- i) la secuencia de la CDR1 de SYAMG (sec. con núm. de ident.: 4), la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 33), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 64);
- ii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSY (sec. con núm. de ident.: 13), la secuencia de la CDR2 de TWNGGT (sec. con núm. de ident.: 43) o WNGG (sec. con núm. de ident.: 263), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 75) o PFNQG (sec. con núm. de ident.: 276);
- iii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYA (sec. con núm. de ident.: 23), la secuencia de la CDR2 de ITWNGGTT (sec. con núm. de ident.: 53), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 86);
- iv) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYAMG (sec. con núm. de ident.: 157), la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 187), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 218);
- v) la secuencia de la CDR1 de SSYAMG (sec. con núm. de ident.: 167), la secuencia de la CDR2 de FVAAITWNGGTTY (sec. con núm. de ident.: 197), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 229); o
- vi) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYAMG (sec. con núm. de ident.: 177), la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTY (sec. con núm. de ident.: 207), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 240);

VHH7:

- i) la secuencia de la CDR1 de INVMG (sec. con núm. de ident.: 6), la secuencia de la CDR2 de RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.:

- 35), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 66);
- ii) la secuencia de la CDR1 de RSIGSIN (sec. con núm. de ident.: 15), la secuencia de la CDR2 de TGGGS (sec. con núm. de ident.: 45) o GGG (sec. con núm. de ident.: 265), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 77) o VNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 278);
- iii) la secuencia de la CDR1 de RSIGSINV (sec. con núm. de ident.: 25), la secuencia de la CDR2 de ITGGGST (sec. con núm. de ident.: 55), y la secuencia de la CDR3 de ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 88);
- iv) la secuencia de la CDR1 de RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 159), la secuencia de la CDR2 de RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 189), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 220);
- v) la secuencia de la CDR1 de SINVMG (sec. con núm. de ident.: 169), la secuencia de la CDR2 de LVARITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 199), y la secuencia de la CDR3 de ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 231); o
- vi) la secuencia de la CDR1 de RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 179), la secuencia de la CDR2 de RITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 209), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 242);

VHH9:

- i) la secuencia de la CDR1 de TYRMG (sec. con núm. de ident.: 7), la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 36), y la secuencia de la CDR3 de DQRGY (sec. con núm. de ident.: 67) o QRGY (sec. con núm. de ident.: 271);
- ii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTY (sec. con núm. de ident.: 16), la secuencia de la CDR2 de SWSGGG (sec. con núm. de ident.: 46) o WSGG (sec. con núm. de ident.: 266), y la secuencia de la CDR3 de DQRGY (sec. con núm. de ident.: 78) o RG (sec. con núm. de ident.: 279);
- iii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYR (sec. con núm. de ident.: 26), la secuencia de la CDR2 de ISWSGGST (sec. con núm. de ident.: 56), y la secuencia de la CDR3 de NDQRGY (sec. con núm. de ident.: 89);
- iv) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 160), la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 190), y la secuencia de la CDR3 de QRGY (sec. con núm. de ident.: 221);
- v) la secuencia de la CDR1 de STYRMG (sec. con núm. de ident.: 170), la secuencia de la CDR2 de FVA AISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 200), y la secuencia de la CDR3 de NDQRG (sec. con núm. de ident.: 232); o
- vi) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 180), la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 210), y la secuencia de la CDR3 de QRGY (sec. con núm. de ident.: 243);

VHH10:

- i) la secuencia de la CDR1 de RYAMG (sec. con núm. de ident.: 8), la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 37), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 68);
- ii) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRY (sec. con núm. de ident.: 17), la secuencia de la CDR2 de SWSGSS (sec. con núm. de ident.: 47) o WSGS (sec. con núm. de ident.: 267), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 79) o PFNQG (sec. con núm. de ident.: 280);
- iii) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRYA (sec. con núm. de ident.: 27), la secuencia de la CDR2 de ISWSGSSA (sec. con núm. de ident.: 57), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 90);
- iv) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 161), la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 191), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 222);
- v) la secuencia de la CDR1 de TRYAMG (sec. con núm. de ident.: 171), la secuencia de la CDR2 de FVA AISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 201), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 233); o
- vi) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 181), la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 211), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 244); o

VHH11:

- i) la secuencia de la CDR1 de FTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 258) o TYRMG (sec. con núm. de ident.: 259), la secuencia de la CDR2 de

- AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 38), y la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 69);
- ii) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTY (sec. con núm. de ident.: 18), la secuencia de la CDR2 de RWSGGR (sec. con núm. de ident.: 48) o WSGG (sec. con núm. de ident.: 268), y la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 80) o LAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 281);
- iii) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTYR (sec. con núm. de ident.: 28), la secuencia de la CDR2 de IRWSGGRT (sec. con núm. de ident.: 58), y la secuencia de la CDR3 de AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 91);
- iv) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 162), la secuencia de la CDR2 de AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 192), y la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 223);
- v) la secuencia de la CDR1 de TTYRMG (sec. con núm. de ident.: 172), la secuencia de la CDR2 de FVAIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 202), y la secuencia de la CDR3 de AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 234); o
- vi) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 182), la secuencia de la CDR2 de AIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 212), y la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 245).

En un aspecto, en la presente descripción se proporciona un dominio VHH que se une al dominio 5 del plgR, en donde el dominio VHH comprende la secuencia de la CDR1, CDR2 y/o CDR3 del VHH12 descrito en la presente descripción. En consecuencia, en algunas modalidades, el dominio VHH que se une al dominio 5 del plgR comprende una secuencia de la CDR1, CDR2 y CDR3 de:

VHH12:

- i) la secuencia de la CDR1 de FNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 9), la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 39), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 70);
- ii) la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTY(sec. con núm. de ident.: 19), la secuencia de la CDR2 de TWNGGS (sec. con núm. de ident.: 49) o WNGG (sec. con núm. de ident.: 269), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 81) o RYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 282);
- iii) la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTYA (sec. con núm. de ident.: 29), la secuencia de la CDR2 de ITWNGGST (sec. con núm. de ident.: 59), y la secuencia de la CDR3 de AAARYYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 92);
- iv) la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 163), la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 193), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 224);

- v) la secuencia de la CDR1 de polinucleótidos de SFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 173), la secuencia de la CDR2 de FVASITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 203), y la secuencia de la CDR3 de AAARYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 235); o
- vi) la secuencia de la CDR1 de GRTL SFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 183), la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 213), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 246).

En algunas modalidades, los anticuerpos de dominio único que se proporcionan en la presente descripción son dominios VHH. Los dominios VHH ilustrativos se generan como se describe a continuación, y estos dominios VHH (denominados mplgR_011, hplgR_021, hplgR_073, hplgR_175, hplgR_181, hplgR_198, hplgR_201, hplgR_221, hplgR_225, hplgR_250, hplgR_266, mplgR_338, y hplgR_349) comparten algunas características de secuencia, tal como se muestra en la Figura 13. Las regiones con similitud de secuencia altamente conservada se muestran en amarillo. Como se indica en la Figura 14, mplgR_011 es VHH1, hplgR_021 es VHH3, hplgR_073 es VHH4, hplgR_175 es VHH5, hplgR_181 es VHH6, hplgR_198 es VHH7, hplgR_201 es VHH8, hplgR_221 es VHH9, hplgR_225 es VHH10, hplgR_250 es VHH11, hplgR_266 es VHH12, y mplgR_338 es VHH2.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una o más secuencias de CDR de uno cualquiera de VHH1, VHH2, VHH3, VHH4, VHH5, VHH6, VHH7, VHH9, VHH10, VHH11 y VHH12.

Por lo tanto, en algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un anticuerpo de dominio único que se une al plgR que comprende la

siguiente estructura: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4, en donde las secuencias de CDR se seleccionan de aquellas en VHH1, VHH2, VHH3, VHH4, VHH5, VHH6, VHH7, VHH9, VHH10, VHH11 y VHH12.

Más específicamente, en la presente descripción se proporciona un anticuerpo de dominio único que se une al plgR que comprende la siguiente estructura: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4, en donde

(i) CDR1 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SYRMG (sec. con núm. de ident.: 1), INVMG (sec. con núm. de ident.: 2), SNAMG (sec. con núm. de ident.: 3), SYAMG (sec. con núm. de ident.: 4), SDAMG (sec. con núm. de ident.: 5), INVMG (sec. con núm. de ident.: 6), TYRMG (sec. con núm. de ident.: 7), RYAMG (sec. con núm. de ident.: 8), FTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 258), TYRMG (sec. con núm. de ident.: 259), FNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 9), GLTFSSY (sec. con núm. de ident.: 10), GSIFSIN (sec. con núm. de ident.: 11), GTSVSSN (sec. con núm. de ident.: 12), GRTFSSY (sec. con núm. de ident.: 13), GSSVSSD (sec. con núm. de ident.: 14), RSIGSIN (sec. con núm. de ident.: 15), GRTFSTY (sec. con núm. de ident.: 16), GFTFTRY (sec. con núm. de ident.: 17), GRTFTTY (sec. con núm. de ident.: 18), GRTLSEFNTY (sec. con núm. de ident.: 19), GLTFSSYR (sec. con núm. de ident.: 20), GSIFSINV (sec. con núm. de ident.: 21), GTSVSSNA (sec. con núm. de ident.: 22), GRTFSSYA (sec. con núm. de ident.: 23), GSSVSSDA (sec. con núm. de ident.: 24), RSIGSINV (sec. con núm. de ident.: 25), GRTFSTYR (sec. con núm. de ident.: 26), GFTFTRYA (sec. con núm. de ident.: 27), GRTFTTYR (sec. con núm. de ident.: 28), GRTLSEFNTYA (sec. con núm. de ident.: 29), GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 154), GSIFSINVMG (sec. con núm. de ident.:

155), GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 156), GRTFSSYAMG (sec. con núm. de ident.: 157), GSSVSSDAMG (sec. con núm. de ident.: 158), RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 159), GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 160), GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 161), GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 162), GRTLSTFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 163), SSYRMG (sec. con núm. de ident.: 164), SINVMG (sec. con núm. de ident.: 165), SSNAMG (sec. con núm. de ident.: 166), SSYAMG (sec. con núm. de ident.: 167), SSDAMG (sec. con núm. de ident.: 168), SINVMG (sec. con núm. de ident.: 169), STYRMG (sec. con núm. de ident.: 170), TRYAMG (sec. con núm. de ident.: 171), TTYRMG (sec. con núm. de ident.: 172), SFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 173), GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 174), GSIFSINVMG (sec. con núm. de ident.: 175), GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 176), GRTFSSYAMG (sec. con núm. de ident.: 177), GSSVSSDAMG (sec. con núm. de ident.: 178), RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 179), GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 180), GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 181), GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 182) y GRTLSTFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 183);

(ii) CDR2 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en AIDWNGRGTYRYYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 30), RINGGGITHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 31), FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 32), AITWNGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 33), FISGGGTTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 34), RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 35), AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 36), AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 37), AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 38), SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 39),

DWNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 40), WNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 260), NGGGI (sec. con núm. de ident.: 41), GGG (sec. con núm. de ident.: 261), DRIAT (sec. con núm. de ident.: 42), TWNGGT (sec. con núm. de ident.: 43), WNGG (sec. con núm. de ident.: 263), SGGGT (sec. con núm. de ident.: 44), GGG (sec. con núm. de ident.: 264), TGGGS (sec. con núm. de ident.: 45), GGG (sec. con núm. de ident.: 265), SWSGGS (sec. con núm. de ident.: 46), WSGG (sec. con núm. de ident.: 266), SWSGSS (sec. con núm. de ident.: 47), WSGS (sec. con núm. de ident.: 267), RWSGGR (sec. con núm. de ident.: 48), WSGG (sec. con núm. de ident.: 268), TWNGGS (sec. con núm. de ident.: 49), WNGG (sec. con núm. de ident.: 269), IDWNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 50), IDWNGRGTYR (sec. con núm. de ident.: 270), INGGIT (sec. con núm. de ident.: 51), IDRIATT (sec. con núm. de ident.: 52), ITWNGGTT (sec. con núm. de ident.: 53), ISGGGTT (sec. con núm. de ident.: 54), ITGGGST (sec. con núm. de ident.: 55), ISWSGGST (sec. con núm. de ident.: 56), ISWSGSSA (sec. con núm. de ident.: 57), IRWSGGRT (sec. con núm. de ident.: 58), ITWNGGST (sec. con núm. de ident.: 59), AIDWNGRGTYRYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 184), RINGGGITHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 185), FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 186), AITWNGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 187), FISGGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 188), RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 189), AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 190), AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 191), AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 192), SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 193), FVAIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 194), LVARINGGGITH (sec. con núm. de ident.: 195), WVG FIDRIATT (sec. con núm. de

ident.: 196), FVAAITWNGGTTY (sec. con núm. de ident.: 197), WVAFISGGGTTT (sec. con núm. de ident.: 198), LVARITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 199), FVAAISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 200), FVAAISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 201), FVAAIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 202), FVASITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 203), AIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 204), RINGGGITH (sec. con núm. de ident.: 205), FIDRIATTT (sec. con núm. de ident.: 206), AITWNGGTTY (sec. con núm. de ident.: 207), FISGGGTTT (sec. con núm. de ident.: 208), RITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 209), AISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 210), AISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 211), AIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 212) y SITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 213); y

(iii) la CDR3 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 60), TTVLTDPRLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 61), DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 62), PLTAR (sec. con núm. de ident.: 63), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 64), PLTSR (sec. con núm. de ident.: 65), MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 66), DQRGY (sec. con núm. de ident.: 67), QRGY (sec. con núm. de ident.: 271), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 68), DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 69), ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 70), GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 71), SIDLNWYGGMD (sec. con núm. de ident.: 272), TTVLTDPRLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 72), TVLTDPRLNEYA (sec. con núm. de ident.: 273), DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 73), VFGSSGYVET (sec. con núm. de ident.: 274), PLTAR (sec. con núm. de ident.: 74), LTA (sec. con núm. de ident.: 275), sec. con núm. de ident.: 75), PFNQG (sec. con núm. de ident.: 276), PLTSR (sec. con núm. de

ident.: 76), LTS (sec. con núm. de ident.: 277), MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 77), VNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 278), DQRGY (sec. con núm. de ident.: 78), RG (sec. con núm. de ident.: 279), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 79), PFNQG (sec. con núm. de ident.: 280), DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 80), LAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 281), ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 81), RYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 282), CAAGSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 82), AAGSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 283), CAATTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 83), AATTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 284), KADVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 84), NHPLTAR (sec. con núm. de ident.: 85), AADPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 86), NHPLTSR (sec. con núm. de ident.: 87), ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 88), NDQRGY (sec. con núm. de ident.: 89), AADPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 90), AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 91), AAARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 92), GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 214), TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 215), DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 216), PLTAR (sec. con núm. de ident.: 217), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 218), PLTSR (sec. con núm. de ident.: 219), MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 220), QRGY (sec. con núm. de ident.: 221), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 222), DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 223), ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 224), AAGSIDLNWYGGMD (sec. con núm. de ident.: 225), AATTVLTDPRVLNEYA (sec. con núm. de ident.: 226), KADVFGSSGYVET (sec. con núm. de ident.: 227), NHPLTA (sec.

con núm. de ident.: 228), AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 229), NHPLTS (sec. con núm. de ident.: 230), ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 231), NDQRG (sec. con núm. de ident.: 232), AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 233), AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 234), AAARYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 235), GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 236), TTVLTDPRLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 237), DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 238), PLTAR (sec. con núm. de ident.: 239), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 240), PLTSR (sec. con núm. de ident.: 241), MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 242), QRGY (sec. con núm. de ident.: 243), DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 244), DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 245) y ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 246).

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un anticuerpo de dominio único que se une al plgR que comprende una región variable (p. ej., VH) que comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de uno cualquiera de los anticuerpos como se expone en la Tabla 1.

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR1 de SYRMG (sec. con núm. de ident.: 1). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR1 de SYRMG (sec. con núm. de ident 1). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en

VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR1 de INVMG (sec. con núm. de ident.: 2). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR1 de SNAMG (sec. con núm. de ident.: 3). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR1 de SYAMG (sec. con núm. de ident.: 4). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR1 de SDAMG (sec. con núm. de ident.: 5). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR1 de INVMG (sec. con núm. de ident.: 6). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR1 de TYRMG (sec. con núm. de ident.: 7). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR1 de RYAMG (sec. con núm. de ident.: 8). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR1 de TYRMG (sec. con núm. de ident.: 259). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el

anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR1 de FNTYAMG (sec. con núm. de ident 9).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR1 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GLTFSSY (sec. con núm. de ident.: 10). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GLTFSSY (sec. con núm. de ident 10). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GSIFSIN (sec. con núm. de ident.: 11). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GTSVSSN (sec. con núm. de ident.: 12). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTFSSY (sec. con núm. de ident.: 13). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GSSVSSD (sec. con núm. de ident.: 14). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR1 de RSIGSIN (sec. con núm. de ident.: 15). En

varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTFSTY (sec. con núm. de ident.: 16). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GFTFTRY (sec. con núm. de ident.: 17). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTFTTY (sec. con núm. de ident.: 18). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTLSEFNTY (sec. con núm. de ident 19).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR1 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYR (sec. con núm. de ident.: 20). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYR (sec. con núm. de ident 20). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GSIFSINV (sec. con núm. de ident.: 21). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNA

(sec. con núm. de ident.: 22). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYA (sec. con núm. de ident.: 23). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDA (sec. con núm. de ident.: 24). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR1 de RSIGSINV (sec. con núm. de ident.: 25). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYR (sec. con núm. de ident.: 26). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYR (sec. con núm. de ident.: 27). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTFTTYR (sec. con núm. de ident.: 28). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTL SFNTYA (sec. con núm. de ident.: 29).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR1 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 154). En varias

modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident 154). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GSIFSINVMG (sec. con núm. de ident.: 155). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 156). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYAMG (sec. con núm. de ident.: 157). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDAMG (sec. con núm. de ident.: 158). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR1 de RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 159). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 160). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH10, p. ej., la

secuencia de la CDR1 de RYAMG GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 161). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 162). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTYAMG (sec. con núm. de ident 163).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GLTFSSY SSYRMG (sec. con núm. de ident.: 164). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR1 de SSYRMG (sec. con núm. de ident 164). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR1 de SINVMG (sec. con núm. de ident.: 165). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR1 de SSNAMG (sec. con núm. de ident.: 166). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR1 de SSYAMG (sec. con núm. de ident.: 167). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH6, p.

ej., la secuencia de la CDR1 de SSDAMG (sec. con núm. de ident.: 168). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR1 de SINVMG (sec. con núm. de ident.: 169). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR1 de STYRMG (sec. con núm. de ident.: 170). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR1 de TRYAMG (sec. con núm. de ident.: 171). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR1 de TTYRMG (sec. con núm. de ident.: 172). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR1 de SFNTYAMG (sec. con núm. de ident 173).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR1 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 174). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident 174). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH3, p. ej., la

secuencia de la CDR1 de GSIFSINVMG (sec. con núm. de ident.: 175). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 176). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYAMG (sec. con núm. de ident.: 177). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDAMG (sec. con núm. de ident.: 178). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR1 de RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 179). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 180). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 181). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 182). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de

dominio único comprende una secuencia de la CDR1 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTYAMG (sec. con núm. de ident 183).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 30). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 30). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR2 de RINGGGITHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 31). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR2 de FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 32). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 33). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 34). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR2 de RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 35). En varias

modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 36). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 37). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 38). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 39).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR2 de DWNGRGTTY (sec. con núm. de ident.: 40) o WNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 260). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR2 de DWNGRGTTY (sec. con núm. de ident.: 40) o WNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 260). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR2 de NGGGI (sec. con núm. de ident.: 41) o GGG (sec. con núm. de ident.: 261). En varias modalidades de los

aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR2 de DRIAT (sec. con núm. de ident.: 42) o RIA (sec. con núm. de ident.: 262). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR2 de TWNGGT (sec. con núm. de ident.: 43) o WNGG (sec. con núm. de ident.: 263). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR2 de SGGGT (sec. con núm. de ident.: 44) o GGG (sec. con núm. de ident.: 264). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR2 de TGGGS (sec. con núm. de ident.: 45) o GGG (sec. con núm. de ident.: 265). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR2 de SWSGGS (sec. con núm. de ident.: 46) o WSGG (sec. con núm. de ident.: 266). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR2 de SWSGGS (sec. con núm. de ident.: 47) o WSGS (sec. con núm. de ident.: 267). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR2 de RWSGGR (sec. con núm. de ident.: 48) o

WSGG (sec. con núm. de ident.: 268). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR2 de TWNGGS (sec. con núm. de ident.: 49) o WNGG (sec. con núm. de ident.: 269).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR2 de IDWNGRGTY Y (sec. con núm. de ident.: 50) o IDWNGRGTY YR (sec. con núm. de ident.: 270). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR2 de IDWNGRGTY Y (sec. con núm. de ident.: 50) o IDWNGRGTY YR (sec. con núm. de ident.: 270). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR2 de INGGGIT (sec. con núm. de ident.: 51). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR2 de IDRIATT (sec. con núm. de ident.: 52). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR2 de ITWNGGTT (sec. con núm. de ident.: 53). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR2 de ISGGGTT (sec. con núm. de ident.: 54). En varias modalidades de los aspectos descritos en la

presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR2 de ITGGGST (sec. con núm. de ident.: 55). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR2 de ISWSGGST (sec. con núm. de ident.: 56). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR2 de ISWSGSSA (sec. con núm. de ident.: 57). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR2 de IRWSGGRT (sec. con núm. de ident.: 58). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR2 de ITWNGGST (sec. con núm. de ident.: 59).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 184). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 184). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR2 de RINGGGITHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 185). En

varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR2 de FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 186). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 187). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 188). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR2 de RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 189). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 190). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 191). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 192). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de

dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 193).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR2 de FVAAIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 194).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR2 de FVAAIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 194). En

varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR2 de LVARINGGGITH (sec. con núm. de ident.: 195). En varias

modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR2 de WVGFI DRIATTT (sec. con núm. de ident.: 196). En varias

modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR2 de FVAAITWNGGTTY (sec. con núm. de ident.: 197). En varias

modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR2 de WVAFISGGGTTT (sec. con núm. de ident.: 198). En varias

modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR2 de LVARITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 199). En varias

modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR2 de FVAAISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 200). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR2 de FVAAISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 201). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR2 de FVAAIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 202). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR2 de FVASITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 203).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 204). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 204). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR2 de RINGGGITH (sec. con núm. de ident.: 205). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH4, p. ej., la

secuencia de la CDR2 de FIDRIATTT (sec. con núm. de ident.: 206). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTY (sec. con núm. de ident.: 207). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTT (sec. con núm. de ident.: 208). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR2 de RITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 209). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 210). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 211). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR2 de AIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 212). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR2 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 213).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR3 de GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 60). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 61). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 62). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 63). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 64). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 65). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 66). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la

CDR3 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DQRGY (sec. con núm. de ident.: 67) o QRGY (sec. con núm. de ident.: 271). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 68). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 69). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 70).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR3 de GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 71) o SIDLNWYGGMD (sec. con núm. de ident.: 272). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 72) o TVLTDPRVLNEYA (sec. con núm. de ident.: 273). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 73) o VFGSSGYVET (sec. con núm. de ident.: 274). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único

comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 74) o LTA (sec. con núm. de ident.: 275). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 75) o PFNQG (sec. con núm. de ident.: 276). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 76) o LTS (sec. con núm. de ident.: 277). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 77) o VNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 278). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DQRGY (sec. con núm. de ident.: 78) o RG (sec. con núm. de ident.: 279). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 79) o PFNQG (sec. con núm. de ident.: 280). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 80) o LAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 281). En varias

modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 81) o RYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 282).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR3 de CAAGSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident 82) o AAGSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 283). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR3 de CAATTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident 83) o AATTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 284). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR3 de KADVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident 84). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR3 de NHPLTAR (sec. con núm. de ident 85). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR3 de AADPFNQGY (sec. con núm. de ident 86). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR3 de NHPLTSR (sec. con núm. de ident

87). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR3 de ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident 88). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR3 de NDQRGY (sec. con núm. de ident 89). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR3 de AADPFNQGY (sec. con núm. de ident 90). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR3 de AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident 91). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR3 de AAARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident 92).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR3 de GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 214). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 215). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH3, p. ej., la

secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 216). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 217). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 218). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 219). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 220). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR3 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR3 de QRGY (sec. con núm. de ident.: 221). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 222). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 223). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo

de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 224).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR3 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR3 de AAGSIDLNWYGGMD (sec. con núm. de ident.: 225). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR3 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR3 de AATTVLTDPRVLNEYA (sec. con núm. de ident.: 226). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR3 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR3 de KADVFGSSGYVET (sec. con núm. de ident.: 227). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR3 presente en VHH4, p. ej., la secuencia de la CDR3 de NHPLTA (sec. con núm. de ident.: 228). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR3 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR3 de AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 229). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR3 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR3 de NHPLTS (sec. con núm. de ident.: 230). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR3 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR3 de ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.:

231). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR3 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR3 de NDQRG (sec. con núm. de ident.: 232). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR3 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR3 de AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 233). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR3 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR3 de AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 234). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR3 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR3 de AAARYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 235).

En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR3 presente en VHH1, p. ej., la secuencia de la CDR3 de GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 236). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH2, p. ej., la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 237). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH3, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 238). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH4, p. ej., la

secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 239). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH5, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 240). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH6, p. ej., la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 241). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH7, p. ej., la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 242). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende la secuencia de la CDR3 presente en VHH9, p. ej., la secuencia de la CDR3 de QRGY (sec. con núm. de ident.: 243). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH10, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 244). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH11, p. ej., la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 245). En varias modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de la CDR3 presente en VHH12, p. ej., la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 246).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una secuencia de la CDR1, una secuencia de la

CDR2 y una secuencia de la CDR3 del anticuerpo de dominio único seleccionado del grupo que consiste en:

a) VHH2:

- i) la secuencia de la CDR1 de SYRMG (sec. con núm. de ident.: 1), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYRYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 30), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 61);
- ii) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSY (sec. con núm. de ident.: 10), la secuencia de la CDR2 de DWNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 40) o WNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 260), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 72) o TVLTDPRVLNEYA (sec. con núm. de ident.: 273);
- iii) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYR (sec. con núm. de ident.: 20), la secuencia de la CDR2 de IDWNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 50) o IDWNGRGTYR (sec. con núm. de ident.: 270), y la secuencia de la CDR3 de CAATTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 83) o AATTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 284);
- iv) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 154), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYRYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 184), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 215);
- v) la secuencia de la CDR1 de SSYRMG (sec. con núm. de ident.: 164), la secuencia de la CDR2 de FVAIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 194), y la secuencia de la CDR3 de AATTVLTDPRVLNEYA (sec. con núm. de ident.: 226); o
- vi) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 174), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 204), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 237);

b) VHH3:

- i) la secuencia de la CDR1 de INVMG (sec. con núm. de ident.: 2), la secuencia de la CDR2 de RINGGGITHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 31), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 62);
- ii) la secuencia de la CDR1 de GSIFSIN (sec. con núm. de ident.: 11, la secuencia de la CDR2 de NGGGI (sec. con núm. de ident.: 41) o GGG (sec. con núm. de ident.: 261), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 73) o VFGSSGYVET (sec. con núm. de ident.: 274);
- iii) la secuencia de la CDR1 de GSIFSINV (sec. con núm. de ident.: 21), la secuencia de la CDR2 de INGGGIT (sec. con núm. de ident.: 51), y la secuencia de la CDR3 de KADVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 84);
- iv) la secuencia de la CDR1 de GSIFSINVMG (sec. con núm. de ident.: 155), la secuencia de la CDR2 de RINGGGITHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 185), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 216);
- v) la secuencia de la CDR1 de SINVMG (sec. con núm. de ident.: 165), la secuencia de la CDR2 de LVARINGGGITH (sec. con núm. de ident.: 195), y la secuencia de la CDR3 de KADVFGSSGYVET (sec. con núm. de ident.: 227); o
- vi) la secuencia de la CDR1 de GSIFSINVMG (sec. con núm. de ident.: 175, la secuencia de la CDR2 de RINGGGITH (sec. con núm. de ident.: 205), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 238);

c) VHH4:

- i) la secuencia de la CDR1 de SNAMG (sec. con núm. de ident.: 3), la secuencia de la CDR2 de FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 32), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 63);
 - ii) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSN (sec. con núm. de ident.: 12, la secuencia de la CDR2 de DRIAT (sec. con núm. de ident.: 42) o RIA (sec. con núm. de ident.: 262), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 74) o LTA (sec. con núm. de ident.: 275);
 - iii) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNA (sec. con núm. de ident.: 22), la secuencia de la CDR2 de IDRIATT (sec. con núm. de ident.: 52), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTAR (sec. con núm. de ident.: 85);
 - iv) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 156), la secuencia de la CDR2 de FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 186), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 217);
 - v) la secuencia de la CDR1 de SSNAMG (sec. con núm. de ident.: 166), la secuencia de la CDR2 de WVGFIATTTT (sec. con núm. de ident.: 196), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTA (sec. con núm. de ident.: 228); o
 - vi) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 176), la secuencia de la CDR2 de FIDRIATTT (sec. con núm. de ident.: 206), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 239);
- d) VHH5:
- i) la secuencia de la CDR1 de SYAMG (sec. con núm. de ident.: 4), la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 33), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 64);

ii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSY (sec. con núm. de ident.: 13), la secuencia de la CDR2 de TWNGGT (sec. con núm. de ident.: 43) o WNGG (sec. con núm. de ident.: 263), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 75) o PFNQG (sec. con núm. de ident.: 276);

iii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYA (sec. con núm. de ident.: 23), la secuencia de la CDR2 de ITWNGGTT (sec. con núm. de ident.: 53), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 86);

iv) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYAMG (sec. con núm. de ident.: 157), la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 187), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 218);

v) la secuencia de la CDR1 de SSYAMG (sec. con núm. de ident.: 167), la secuencia de la CDR2 de FVAAITWNGGTTY (sec. con núm. de ident.: 197), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 229); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYAMG (sec. con núm. de ident.: 177), la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTY (sec. con núm. de ident.: 207), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 240);

e) VHH6:

i) la secuencia de la CDR1 de SDAMG (sec. con núm. de ident.: 5), la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 34), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 65);

ii) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSD (sec. con núm. de ident.: 14), la secuencia de la CDR2 de SGGGT (sec. con núm. de ident.: 44) o GGG (sec. con

núm. de ident.: 264), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 76) o LTS (sec. con núm. de ident.: 277);

iii) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDA (sec. con núm. de ident.: 24), la secuencia de la CDR2 de ISGGGTT (sec. con núm. de ident.: 54), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTSR (sec. con núm. de ident.: 87);

iv) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDAMG (sec. con núm. de ident.: 158), la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 188), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 219);

v) la secuencia de la CDR1 de SSDAMG (sec. con núm. de ident.: 168), la secuencia de la CDR2 de WVAFISGGGTTT (sec. con núm. de ident.: 198), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTS (sec. con núm. de ident.: 230); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDAMG (sec. con núm. de ident.: 178), la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTT (sec. con núm. de ident.: 208), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 241);

f) VHH7:

i) la secuencia de la CDR1 de INVMG (sec. con núm. de ident.: 6), la secuencia de la CDR2 de RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 35), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 66);

ii) la secuencia de la CDR1 de RSIGSIN (sec. con núm. de ident.: 15), la secuencia de la CDR2 de TGGGS (sec. con núm. de ident.: 45) o GGG (sec. con núm. de ident.: 265), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 77) o VNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 278);

iii) la secuencia de la CDR1 de RSIGSINV (sec. con núm. de ident.: 25), la secuencia de la CDR2 de ITGGGST (sec. con núm. de ident.: 55), y la secuencia de la CDR3 de ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 88);

iv) la secuencia de la CDR1 de RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 159), la secuencia de la CDR2 de RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 189), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 220);

v) la secuencia de la CDR1 de SINVMG (sec. con núm. de ident.: 169), la secuencia de la CDR2 de LVARITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 199), y la secuencia de la CDR3 de ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 231); o

vi) la secuencia de la CDR1 de RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 179), la secuencia de la CDR2 de RITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 209), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 242);

g) VHH9:

i) la secuencia de la CDR1 de TYRMG (sec. con núm. de ident.: 7), la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 36), y la secuencia de la CDR3 de DQRGY (sec. con núm. de ident.: 67) o QRGY (sec. con núm. de ident.: 271);

ii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTY (sec. con núm. de ident.: 16), la secuencia de la CDR2 de SWSGGG (sec. con núm. de ident.: 46) o WSGG (sec. con núm. de ident.: 266), y la secuencia de la CDR3 de DQRGY (sec. con núm. de ident.: 78) o RG (sec. con núm. de ident.: 279);

iii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYR (sec. con núm. de ident.: 26), la secuencia de la CDR2 de ISWSGGST (sec. con núm. de ident.: 56), y la secuencia de la CDR3 de NDQRGY (sec. con núm. de ident.: 89);

iv) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 160), la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 190), y la secuencia de la CDR3 de QRGY (sec. con núm. de ident.: 221);

v) la secuencia de la CDR1 de STYRMG (sec. con núm. de ident.: 170), la secuencia de la CDR2 de FVA AISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 200), y la secuencia de la CDR3 de NDQRG (sec. con núm. de ident.: 232); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 180), la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 210), y la secuencia de la CDR3 de QRGY (sec. con núm. de ident.: 243);

h) VHH10:

i) la secuencia de la CDR1 de RYAMG (sec. con núm. de ident.: 8), la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 37), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 68);

ii) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRY (sec. con núm. de ident.: 17), la secuencia de la CDR2 de SWSGSS (sec. con núm. de ident.: 47) o WSGS (sec. con núm. de ident.: 267), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 79) o PFNQG (sec. con núm. de ident.: 280);

iii) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRYA (sec. con núm. de ident.: 27), la secuencia de la CDR2 de ISWSGSSA (sec. con núm. de ident.: 57), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 90);

iv) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 161), la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 191), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 222);

v) la secuencia de la CDR1 de TRYAMG (sec. con núm. de ident.: 171), la secuencia de la CDR2 de FVA AISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 201), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 233); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 181), la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 211), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 244);

i) VHH11:

i) la secuencia de la CDR1 de FTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 258) o TYRMG (sec. con núm. de ident.: 259), la secuencia de la CDR2 de AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 38), y la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 69);

ii) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTY (sec. con núm. de ident.: 18), la secuencia de la CDR2 de RWSGGR (sec. con núm. de ident.: 48) o WSGG (sec. con núm. de ident.: 268), y la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 80) o LAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 281);

iii) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTYR (sec. con núm. de ident.: 28), la secuencia de la CDR2 de IRWSGGRT (sec. con núm. de ident.: 58), y la secuencia de la CDR3 de AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 91);

iv) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 162), la secuencia de la CDR2 de AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 192), y la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 223);

v) la secuencia de la CDR1 de TTYRMG (sec. con núm. de ident.: 172), la secuencia de la CDR2 de FVAAIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 202), y la secuencia de la CDR3 de AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 234); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 182), la secuencia de la CDR2 de AIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 212), y la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 245); y

j) VHH12:

i) la secuencia de la CDR1 de FNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 9), la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 39), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 70);

ii) la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTY (sec. con núm. de ident.: 19), la secuencia de la CDR2 de TWNGGS (sec. con núm. de ident.: 49) o WNGG (sec. con núm. de ident.: 269), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 81) o RYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 282);

iii) la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTYA (sec. con núm. de ident.: 29), la secuencia de la CDR2 de ITWNGGST (sec. con núm. de ident.: 59), y la secuencia de la CDR3 de AAARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 92);

iv) la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 163), la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 193), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 224);

v) la secuencia de la CDR1 de polinucleótidos de SFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 173), la secuencia de la CDR2 de FVASITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 203), y la secuencia de la CDR3 de AAARYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 235); o

vi) la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 183), la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 213), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 246).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una secuencia de la CDR1, una secuencia de la CDR2 y una secuencia de la CDR3 del anticuerpo de dominio único seleccionado del grupo que consiste en: i) la secuencia de la CDR1 de SYRMG (sec. con núm. de ident.: 1), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 30), y la secuencia de la CDR3 de GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 60); ii) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSY (sec. con núm. de ident.: 10), la secuencia de la CDR2 de DWNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 40) o WNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 260), y la secuencia de la CDR3 de GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 71) o SIDLNWYGGMD (sec. con núm. de ident.: 272); iii) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYR (sec. con núm. de ident.: 20), la secuencia de la CDR2 de IDWNGRGTYR (sec. con núm. de ident.: 50) o IDWNGRGTYR (sec. con núm. de ident.: 270), y la secuencia de la CDR3 de CAAGSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 82) o

AAGSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 283); iv) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 154), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYRYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 184), y la secuencia de la CDR3 de GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 214); v) la secuencia de la CDR1 de SSYRMG (sec. con núm. de ident.: 164), la secuencia de la CDR2 de FVAIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 194), y la secuencia de la CDR3 de AAGSIDLNWYGGMD (sec. con núm. de ident.: 225); y vi) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 174), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRY (sec. con núm. de ident.: 204), y la secuencia de la CDR3 de GSIDLNWYGGMDY (sec. con núm. de ident.: 236).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una secuencia de la CDR1, una secuencia de la CDR2 y una secuencia de la CDR3 del anticuerpo de dominio único seleccionado del grupo que consiste en: i) la secuencia de la CDR1 de SYRMG (sec. con núm. de ident.: 1), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYRYRYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 30), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 61); ii) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSY (sec. con núm. de ident.: 10), la secuencia de la CDR2 de DWNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 40) o WNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 260), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 72) o TVLTDPRVLNEYA (sec. con núm. de ident.: 273); iii) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYR (sec. con núm. de ident.: 20), la secuencia de la CDR2 de IDWNGRGTY (sec. con núm. de ident.: 50) o IDWNGRGTYR (sec. con núm. de ident.: 270), y la secuencia de la CDR3 de CAATTVLTDPRVLNEYAT (sec.

con núm. de ident.: 83) o AATTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 284); iv) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 154), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 184), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 215); v) la secuencia de la CDR1 de SSYRMG (sec. con núm. de ident.: 164), la secuencia de la CDR2 de FVA AIDWNGRGTYYRY (sec. con núm. de ident.: 194), y la secuencia de la CDR3 de AATTVLTDPRVLNEYA (sec. con núm. de ident.: 226); y vi) la secuencia de la CDR1 de GLTFSSYRMG (sec. con núm. de ident.: 174), la secuencia de la CDR2 de AIDWNGRGTYYRY (sec. con núm. de ident.: 204), y la secuencia de la CDR3 de TTVLTDPRVLNEYAT (sec. con núm. de ident.: 237).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una secuencia de la CDR1, una secuencia de la CDR2 y una secuencia de la CDR3 del anticuerpo de dominio único seleccionado del grupo que consiste en: i) la secuencia de la CDR1 de INVMG (sec. con núm. de ident.: 2), la secuencia de la CDR2 de RINGGGITHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 31), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 62); ii) la secuencia de la CDR1 de GSIFSIN (sec. con núm. de ident.: 11, la secuencia de la CDR2 de NGGGI (sec. con núm. de ident.: 41) o GGG (sec. con núm. de ident.: 261), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 73) o VFGSSGYVET (sec. con núm. de ident.: 274); iii) la secuencia de la CDR1 de GSIFSINV (sec. con núm. de ident.: 21), la secuencia de la CDR2 de INGGGIT (sec. con núm. de ident.: 51), y la secuencia de la CDR3 de KADVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 84); iv) la secuencia de la CDR1 de GSIFSINVMG (sec. con núm. de ident.: 155), la secuencia de la CDR2 de

RINGGGITHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 185), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 216); v) la secuencia de la CDR1 de SINVMG (sec. con núm. de ident.: 165), la secuencia de la CDR2 de LVARINGGGITH (sec. con núm. de ident.: 195), y la secuencia de la CDR3 de KADVFGSSGYVET (sec. con núm. de ident.: 227); y vi) la secuencia de la CDR1 de GSIFSINVMG (sec. con núm. de ident.: 175, la secuencia de la CDR2 de RINGGGITH (sec. con núm. de ident.: 205), y la secuencia de la CDR3 de DVFGSSGYVETY (sec. con núm. de ident.: 238).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una secuencia de la CDR1, una secuencia de la CDR2 y una secuencia de la CDR3 del anticuerpo de dominio único seleccionado del grupo que consiste en: i) la secuencia de la CDR1 de SNAMG (sec. con núm. de ident.: 3), la secuencia de la CDR2 de FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 32), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 63); ii) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSN (sec. con núm. de ident.: 12, la secuencia de la CDR2 de DRIAT (sec. con núm. de ident.: 42) o RIA (sec. con núm. de ident.: 262), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 74) o LTA (sec. con núm. de ident.: 275); iii) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNA (sec. con núm. de ident.: 22), la secuencia de la CDR2 de IDRIATT (sec. con núm. de ident.: 52), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTAR (sec. con núm. de ident.: 85); iv) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 156), la secuencia de la CDR2 de FIDRIATTTIATSVKG (sec. con núm. de ident.: 186), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 217); v) la secuencia de la CDR1 de SSNAMG (sec. con núm. de ident.: 166), la secuencia de la CDR2 de WVGFIDRIATTT (sec. con núm. de ident.: 196), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTA

(sec. con núm. de ident.: 228); y vi) la secuencia de la CDR1 de GTSVSSNAMG (sec. con núm. de ident.: 176), la secuencia de la CDR2 de FIDRIATTT (sec. con núm. de ident.: 206), y la secuencia de la CDR3 de PLTAR (sec. con núm. de ident.: 239).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una secuencia de la CDR1, una secuencia de la CDR2 y una secuencia de la CDR3 del anticuerpo de dominio único seleccionado del grupo que consiste en: i) la secuencia de la CDR1 de SYAMG (sec. con núm. de ident.: 4), la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 33), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 64); ii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSY (sec. con núm. de ident.: 13), la secuencia de la CDR2 de TWNGGT (sec. con núm. de ident.: 43) o WNGG (sec. con núm. de ident.: 263), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 75) o PFNQG (sec. con núm. de ident.: 276); iii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYA (sec. con núm. de ident.: 23), la secuencia de la CDR2 de ITWNGGTT (sec. con núm. de ident.: 53), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 86); iv) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYAMG (sec. con núm. de ident.: 157), la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 187), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 218); v) la secuencia de la CDR1 de SSYAMG (sec. con núm. de ident.: 167), la secuencia de la CDR2 de FVAAITWNGGTTY (sec. con núm. de ident.: 197), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 229); y vi) la secuencia de la CDR1 de GRTFSSYAMG (sec. con núm. de ident.: 177), la secuencia de la CDR2 de AITWNGGTTY (sec. con núm. de ident.: 207), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 240).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una secuencia de la CDR1, una secuencia de la CDR2 y una secuencia de CDR3 del anticuerpo de dominio único seleccionado del grupo que consiste en: i) la secuencia de la CDR1 de SDAMG (sec. con núm. de ident.: 5), la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 34), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 65); ii) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSD (sec. con núm. de ident.: 14), la secuencia de la CDR2 de SGGGT (sec. con núm. de ident.: 44) o GGG (sec. con núm. de ident.: 264), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 76) o LTS (sec. con núm. de ident.: 277); iii) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDA (sec. con núm. de ident.: 24), la secuencia de la CDR2 de ISGGGTT (sec. con núm. de ident.: 54), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTSR (sec. con núm. de ident.: 87); iv) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDAMG (sec. con núm. de ident.: 158), la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTTYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 188), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 219); v) la secuencia de la CDR1 de SSDAMG (sec. con núm. de ident.: 168), la secuencia de la CDR2 de WVAFISGGGTTT (sec. con núm. de ident.: 198), y la secuencia de la CDR3 de NHPLTS (sec. con núm. de ident.: 230); y vi) la secuencia de la CDR1 de GSSVSSDAMG (sec. con núm. de ident.: 178), la secuencia de la CDR2 de FISGGGTTT (sec. con núm. de ident.: 208), y la secuencia de la CDR3 de PLTSR (sec. con núm. de ident.: 241).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una secuencia de la CDR1, una secuencia de la CDR2 y una secuencia de la CDR3 del anticuerpo de dominio único seleccionado del grupo que consiste en: i) la secuencia de la CDR1 de INVMG (sec. con núm. de ident.: 6), la

secuencia de la CDR2 de RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 35), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 66); ii) la secuencia de la CDR1 de RSIGSIN (sec. con núm. de ident.: 15), la secuencia de la CDR2 de TGGGS (sec. con núm. de ident.: 45) o GGG (sec. con núm. de ident.: 265), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 77) o VNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 278); iii) la secuencia de la CDR1 de RSIGSINV (sec. con núm. de ident.: 25), la secuencia de la CDR2 de ITGGGST (sec. con núm. de ident.: 55), y la secuencia de la CDR3 de ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 88); iv) la secuencia de la CDR1 de RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 159), la secuencia de la CDR2 de RITGGGSTHYAESVKG (sec. con núm. de ident.: 189), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 220); v) la secuencia de la CDR1 de SINVMG (sec. con núm. de ident.: 169), la secuencia de la CDR2 de LVARITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 199), y la secuencia de la CDR3 de ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (sec. con núm. de ident.: 231); y vi) la secuencia de la CDR1 de RSIGSINVMG (sec. con núm. de ident.: 179), la secuencia de la CDR2 de RITGGGSTH (sec. con núm. de ident.: 209), y la secuencia de la CDR3 de MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (sec. con núm. de ident.: 242).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una secuencia de la CDR1, una secuencia de la CDR2 y una secuencia de la CDR3 del anticuerpo de dominio único seleccionado del grupo que consiste en: i) la secuencia de la CDR1 de TYRMG (sec. con núm. de ident.: 7), la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 36), y la secuencia de la CDR3 de DQRGY (sec. con núm. de ident.: 67) o

QRGY (sec. con núm. de ident.: 271); ii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTY (sec. con núm. de ident.: 16), la secuencia de la CDR2 de SWSGGG (sec. con núm. de ident.: 46) o WSGG (sec. con núm. de ident.: 266), y la secuencia de la CDR3 de DQRGY (sec. con núm. de ident.: 78) o RG (sec. con núm. de ident.: 279); iii) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYR (sec. con núm. de ident.: 26), la secuencia de la CDR2 de ISWSGGST (sec. con núm. de ident.: 56), y la secuencia de la CDR3 de NDQRGY (sec. con núm. de ident.: 89); iv) la secuencia de la CDR1 de GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 160), la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTTYADPVKG (sec. con núm. de ident.: 190), y la secuencia de la CDR3 de QRGY (sec. con núm. de ident.: 221); v) la secuencia de la CDR1 de STYRMG (sec. con núm. de ident.: 170), la secuencia de la CDR2 de FVA AISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 200), y la secuencia de la CDR3 de NDQRG (sec. con núm. de ident.: 232); y vi) la secuencia CDR1 de GRTFSTYRMG (sec. con núm. de ident.: 180), la secuencia de la CDR2 de AISWSGGSTT (sec. con núm. de ident.: 210), y la secuencia de la CDR3 de QRGY (sec. con núm. de ident.: 243).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una secuencia de la CDR1, una secuencia de la CDR2 y una secuencia de la CDR3 del anticuerpo de dominio único seleccionado del grupo que consiste en: i) la secuencia de la CDR1 de RYAMG (sec. con núm. de ident.: 8), la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 37), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 68); ii) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRY (sec. con núm. de ident.: 17), la secuencia de la CDR2 de SWSGSS (sec. con núm. de ident.: 47) o WSGS (sec. con núm. de ident.: 267), y la

secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 79) o PFNQG (sec. con núm. de ident.: 280); iii) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRYA (sec. con núm. de ident.: 27), la secuencia de la CDR2 de ISWSGSSA (sec. con núm. de ident.: 57), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 90); iv) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 161), la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAGYGDSVKG (sec. con núm. de ident.: 191), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 222); v) la secuencia de la CDR1 de TRYAMG (sec. con núm. de ident.: 171), la secuencia de la CDR2 de FVA AISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 201), y la secuencia de la CDR3 de AADPFNQG (sec. con núm. de ident.: 233); y vi) la secuencia de la CDR1 de GFTFTRYAMG (sec. con núm. de ident.: 181), la secuencia de la CDR2 de AISWSGSSAG (sec. con núm. de ident.: 211), y la secuencia de la CDR3 de DPFNQGY (sec. con núm. de ident.: 244).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una secuencia de la CDR1, una secuencia de la CDR2 y una secuencia de la CDR3 del anticuerpo de dominio único seleccionado del grupo que consiste en: i) la secuencia de la CDR1 de FTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 258) o TYRMG (sec. con núm. de ident.: 259), la secuencia de la CDR2 de AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 38), y la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 69); ii) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTY (sec. con núm. de ident.: 18), la secuencia de la CDR2 de RWSGGR (sec. con núm. de ident.: 48) o WSGG (sec. con núm. de ident.: 268), y la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 80) o LAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 281); iii) la secuencia de

la CDR1 de GRTFTTYR (sec. con núm. de ident.: 28), la secuencia de la CDR2 de IRWSGGRT (sec. con núm. de ident.: 58), y la secuencia de la CDR3 de AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 91); iv) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 162), la secuencia de la CDR2 de AIRWSGGRTLYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 192), y la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 223); v) la secuencia de la CDR1 de TTYRMG (sec. con núm. de ident.: 172), la secuencia de la CDR2 de FVAIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 202), y la secuencia de la CDR3 de AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (sec. con núm. de ident.: 234); y vi) la secuencia de la CDR1 de GRTFTTYRMG (sec. con núm. de ident.: 182), la secuencia de la CDR2 de AIRWSGGRTL (sec. con núm. de ident.: 212), y la secuencia de la CDR3 de DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (sec. con núm. de ident.: 245).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una secuencia de la CDR1, una secuencia de la CDR2 y una secuencia de la CDR3 del anticuerpo de dominio único seleccionado del grupo que consiste en: i) la secuencia de la CDR1 de FNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 9), la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 39), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 70); ii) la secuencia de la CDR1 de GRTL SFNTY (sec. con núm. de ident.: 19), la secuencia de la CDR2 de TWNGGS (sec. con núm. de ident.: 49) o WNGG (sec. con núm. de ident.: 269), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 81) o RYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 282); iii) la secuencia de la CDR1 de GRTL SFNTYA (sec. con núm. de ident.: 29), la secuencia de la CDR2 de ITWNGGST

(sec. con núm. de ident.: 59), y la secuencia de la CDR3 de AAARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 92); iv) la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 163), la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTSYADSVKG (sec. con núm. de ident.: 193), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 224); v) la secuencia de la CDR1 de SFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 173), la secuencia de la CDR2 de FVASITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 203), y la secuencia de la CDR3 de AAARYYVSGTYFPAN (sec. con núm. de ident.: 235); y vi) la secuencia de la CDR1 de GRTLSFNTYAMG (sec. con núm. de ident.: 183), la secuencia de la CDR2 de SITWNGGSTS (sec. con núm. de ident.: 213), y la secuencia de la CDR3 de ARYYVSGTYFPANY (sec. con núm. de ident.: 246).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción tiene una o más regiones CDR de VHH1.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR2 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas

modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1, una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1, la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. Las secuencias de CDR puede determinarse de acuerdo con los sistemas de numeración conocidos. Como se describió anteriormente, las regiones CDR son bien conocidas por los expertos en la técnica y han sido definidas por sistemas de numeración bien conocidos. Los residuos de cada una de estas regiones o CDR hipervariables se observan en la Tabla 1 anterior. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Kabat. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de AbM. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Chothia. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Contact. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de IMGT.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción tiene una o más regiones CDR de VHH2.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una

CDR1 y una CDR2 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1, una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1, la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. Las secuencias de CDR pueden determinarse de acuerdo con sistemas de numeración conocidos. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Kabat. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de AbM. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Chothia. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Contact. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de IMGT.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción tiene una o más regiones CDR de VHH3.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR3 como se establece en la sec.

con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR2 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1, una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1, la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. Las secuencias de CDR pueden determinarse de acuerdo con sistemas de numeración conocidos. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Kabat. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de AbM. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Chothia. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Contact. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de IMGT.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción tiene una o más regiones CDR de VHH4.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una

CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR2 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1, una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1, la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. Las secuencias de CDR pueden determinarse de acuerdo con sistemas de numeración conocidos. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Kabat. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de AbM. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Chothia. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Contact. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de IMGT.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción tiene una o más regiones CDR de VHH5.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR2 como se establece en la sec. con

núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR2 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1, una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1, la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. Las secuencias de CDR pueden determinarse de acuerdo con sistemas de numeración conocidos. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Kabat. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de AbM. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Chothia. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Contact. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de IMGT.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción tiene una o más regiones CDR de VHH6.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2

que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR2 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1, una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1, la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. Las secuencias de CDR pueden determinarse de acuerdo con sistemas de numeración conocidos. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Kabat. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de AbM. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Chothia. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Contact. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de IMGT.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción tiene una o más regiones CDR de VHH7.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR1 como se establece en la sec. con núm.

de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR2 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1, una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1, la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. Las secuencias de CDR pueden determinarse de acuerdo con sistemas de numeración conocidos. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Kabat. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de AbM. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Chothia. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Contact. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de IMGT.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción tiene una o más regiones CDR de VHH9.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR2 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1, una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1, la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. Las secuencias de CDR pueden determinarse de acuerdo con sistemas de numeración conocidos. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Kabat. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de AbM. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Chothia. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Contact. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de IMGT.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción tiene una o más regiones CDR de VHH10.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR2 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1, una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1, la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. Las secuencias de CDR pueden determinarse de acuerdo con sistemas de numeración conocidos. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Kabat. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de AbM. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Chothia. En otras

modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Contact. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de IMGT.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único que se une al plgR proporcionado en la presente descripción tiene una o más regiones CDR de VHH11.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR2 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1, una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1, la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. Las secuencias de CDR pueden determinarse de acuerdo con sistemas de numeración conocidos. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Kabat. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de AbM. En otras

modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Chothia. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Contact. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de IMGT.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único que se une al plgR proporcionado en la presente descripción tiene una o más regiones CDR de VHH12.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR2 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único tiene una CDR1, una CDR2 y una CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la CDR1, la CDR2 y la CDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. Las secuencias de CDR pueden determinarse de acuerdo con sistemas de numeración conocidos. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Kabat. En algunas

modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de AbM. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Chothia. En otras modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de Contact. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la numeración de IMGT.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único comprende, además, una o más regiones de VHH1, VHH2, VHH3, VHH4, VHH5, VHH6, VHH7, VHH9, VHH10, VHH11 y VHH12.

En diversas modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende un marco derivado de un dominio VHH que comprende la secuencia de

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNG
RGTYRYRYADSVKGRSTISRDNANKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGG
MDYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 93).

En diversas modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende un marco derivado de un dominio VHH que comprende la secuencia de

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNG
RGTYRYRYADSVKGRSTISRDNANKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLN
EYATWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 94).

En diversas modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende un marco derivado de un dominio VHH que comprende la secuencia de

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGIT

HYAESVKGRFTISRDNANTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQG
TQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 95).

En diversas modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende un marco derivado de un dominio VHH que comprende la secuencia de

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFDRIA
TTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMNSGLKPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVS
S (sec. con núm. de ident.: 96).

En diversas modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende un marco derivado de un dominio VHH que comprende la secuencia de

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWNG
GTTYADSVKGRFTISRDNANTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQ
VTVSS (sec. con núm. de ident.: 97).

En diversas modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende un marco derivado de un dominio VHH que comprende la secuencia de

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAFISGGG
TTTYADSVKGRFTISRDNNTKNTVYLHMNSLKPEDTAVYYCNHPLTSRWGQGTQVTVS
S (sec. con núm. de ident.: 98).

En diversas modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende un marco derivado de un dominio VHH que comprende la secuencia de

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRDLVARITGGGS
 THYAESVKGRFTISRDNANTVYLQMNSLEPEDTAVYYCASMVNPIITAWGTIGVREIP
 DYDYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 99).

En diversas modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende un marco derivado de un dominio VHH que comprende la secuencia de
 QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVA AISWSG
 GSTTYADPVKGRFTISRDNANTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGYWGQGT LTV
 SS (sec. con núm. de ident.: 100).

En diversas modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende un marco derivado de un dominio VHH que comprende la secuencia de
 EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVA AISWSG
 SSAGYGDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQ
 VTVSS (sec. con núm. de ident.: 101).

En diversas modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende un marco derivado de un dominio VHH que comprende la secuencia de
 EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSG
 GRTLYADSVKGRFTISRDNANTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPAD
 SPAGYDYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 102).

En diversas modalidades de los aspectos descritos en la presente descripción, el anticuerpo de dominio único comprende un marco derivado de un dominio VHH que

comprende la secuencia de

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSEFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWN
GGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYVSGTYFPAN
YWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 103).

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR4 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR2 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR3 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR4 como se establece en la sec. con núm.

de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una

FR1, una FR2, una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 93.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR4 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR2 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR3 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de

aminoácidos de la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 94.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR4 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR2 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR3 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente

descripción comprende una FR2 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR3 y la FR24 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 95.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el

anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR4 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR2 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR3 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción

comprende una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR3 y la FR24 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 96.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único

proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR4 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR2 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR3 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR3 y la FR24 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una

FR1, una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 97.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente

descripción comprende una FR4 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR2 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR3 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una

FR1, una FR2, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 98.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR4 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una

FR1 y una FR2 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR3 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una

FR1, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 99.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR4 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR2 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR3

que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una

FR2, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 100.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR4 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR2 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR3 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR4 que tiene

secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una

FR1, una FR2, una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 101.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR4 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR2 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR3 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de

aminoácidos de la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 102.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR4 que tiene una secuencia de aminoácidos de la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR2 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR3 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR1 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente

descripción comprende una FR2 y una FR4 que tiene secuencias de aminoácidos de la FR2 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR3 y la FR24 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2 y una FR3 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2 y la FR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR2, una FR3, y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR2, la FR3, y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103. En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende una FR1, una FR2, una FR3 y una FR4 que tienen secuencias de aminoácidos de la FR1, la FR2, la FR3 y la FR4 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 103.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción es un anticuerpo de dominio único humanizado.

Las regiones marco descritas en la presente descripción se determinan con base en los límites del sistema de numeración de CDR. En otras palabras, si las CDR se determinan mediante, p. ej., Kabat, IMGT o Chothia, entonces las regiones marco son los residuos de aminoácidos que rodean las CDR en la región variable en el formato, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. Por ejemplo, FR1 se define como los residuos de aminoácidos del extremo N-terminal a los residuos de aminoácido de CDR1 tal como lo define, p. ej., el sistema de numeración de Kabat, el sistema de numeración de IMGT o el sistema de numeración de Chothia; FR2 se define como los residuos de aminoácidos entre los residuos de aminoácido de CDR1 y CDR2 tal como lo define, p. ej., el sistema de numeración de Kabat, el sistema de numeración de IMGT o el sistema de numeración de Chothia; FR3 se define como los residuos de aminoácidos entre los residuos de aminoácidos de CDR2 y CDR3 tal como lo define, p. ej., el sistema de numeración de Kabat, el sistema de numeración de IMGT o el sistema de numeración de Chothia; y FR4 se define como los residuos de aminoácidos del extremo C-terminal a los residuos de aminoácidos de CDR3 tal como lo define, p. ej., el sistema de numeración de Kabat, el sistema de numeración de IMGT o el sistema de numeración de Chothia.

En algunas modalidades específicas, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAA
IDWNGRGTYRYRYADSVKGRSTISRDNKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLN
WYGGMDYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 93).

En algunas modalidades específicas, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAA
IDWNGRGTYRYYADSVKGRSTISRDNANTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTD
PRVLNEYATWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 94).

En algunas modalidades específicas, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARI
NGGGITHYAESVKGRFTISRDNANTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVET
YWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 95).

En algunas modalidades específicas, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVG
FIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNANTVYLQMSGGLKPEDTAVYYCNHPLTARWGQGT
QVTVSS (sec. con núm. de ident.: 96).

En algunas modalidades específicas, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAA
ITWNGGTTYADSVKGRFTISRDNANTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYW
GQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 97).

En algunas modalidades específicas, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQRAWVA
FISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNKNTVYLHMNSLKPEDTAVYYCNHPLTSRWGQG
TQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 98).

En algunas modalidades específicas, el anticuerpo de dominio único
comprende una secuencia de

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRDLVARI
TGGGSTHYAESVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLEPEDTAVYYCASMVNPIITAWGTI
GVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 99).

En algunas modalidades específicas, el anticuerpo de dominio único
comprende una secuencia de

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVAA
ISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNKNTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGYWGGQ
TLVTVSS (sec. con núm. de ident.: 100).

En algunas modalidades específicas, el anticuerpo de dominio único
comprende una secuencia de

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVAA
ISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYW
GQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 101).

En algunas modalidades específicas, el anticuerpo de dominio único
comprende una secuencia de

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAA
IRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNKNTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSPTY
SSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 102).

En algunas modalidades específicas, el anticuerpo de dominio único comprende una secuencia de

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSTFNTYAMGWFRQAPGKEREFV
ASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYYVSG
TYFPANYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 103).

En ciertas modalidades, un anticuerpo descrito en la presente descripción o un fragmento de unión al antígeno de este comprende secuencias de aminoácidos con cierto porcentaje de identidad en relación con uno cualquiera de los anticuerpos VHH1, VHH2, VHH3, VHH4, VHH5, VHH6, VHH7, VHH9, VHH10, VHH11 y VHH12.

La determinación de la identidad porcentual entre dos secuencias (p. ej., secuencias de aminoácidos o secuencias de ácido nucleico) puede lograrse mediante un algoritmo matemático. Un ejemplo no limitante preferido de un algoritmo matemático que se usa para la comparación de dos secuencias es el algoritmo de Karlin y Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264 2268, modificado como en Karlin y Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873 5877. Tal algoritmo se incorpora en los programas NBLAST y XBLAST de Altschul *et al.*, 1990, J. Mol. Biol. 215:403. Las búsquedas de nucleótidos por BLAST pueden realizarse con el conjunto de parámetros del programa de nucleótidos NBLAST, p. ej., para puntaje = 100, longitud de palabra = 12, para obtener secuencias de nucleótidos homólogas a las moléculas de ácido nucleico descritas en la presente descripción. Las búsquedas de proteínas por BLAST pueden realizarse con el conjunto de parámetros del programa XBLAST, p. ej., para puntaje = 50, longitud de palabra = 3, para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a una molécula de proteína descrita en la presente descripción. Para

obtener alineamientos interrumpidos para fines de comparación, puede usarse el programa Gapped BLAST según se describe en *Altschul et al.*, 1997, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402. Alternativamente, el programa PSI BLAST puede usarse para realizar una búsqueda iterativa que detecta las distintas relaciones entre moléculas (*Id.*). Cuando se usan los programas BLAST, Gapped BLAST y PSI BLAST, pueden usarse los parámetros predeterminados de los respectivos programas (p. ej., XBLAST y NBLAST) (ver, p. ej., National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la red mundial, ncbi.nlm.nih.gov). Otro ejemplo preferido, no limitante, de un algoritmo matemático usado para la comparación de secuencias es el algoritmo de Myers y Miller, 1988, *CABIOS* 4:11-17. Tal algoritmo se incorpora en el programa ALIGN (versión 2.0) que es parte del paquete de software de alineamiento de secuencias GCG. Cuando se usa el programa ALIGN para comparar secuencias de aminoácidos, pueden usarse una tabla de residuos de peso PAM120, una penalización por longitud de espacio de 12, y una penalización por espacio de 4.

La identidad porcentual entre dos secuencias puede determinarse mediante técnicas similares a las descritas anteriormente, con o sin permitir espacios. Para calcular la identidad porcentual, típicamente solo se cuentan las coincidencias exactas.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único descrito en la presente descripción comprende un dominio VHH que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 93, en donde el anticuerpo de dominio único se une al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único descrito en la presente descripción comprende un dominio VHH que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 94, en donde el anticuerpo de dominio único se une al plgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único descrito en la presente descripción comprende un dominio VHH que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 95, en donde el anticuerpo de dominio único se une al plgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único descrito en la presente descripción comprende un dominio VHH que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 96, en donde el anticuerpo de dominio único se une al plgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único descrito en la presente descripción comprende un dominio VHH que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 97, en donde el anticuerpo de dominio único se une al plgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único descrito en la presente descripción comprende un dominio VHH que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %

o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 98, en donde el anticuerpo de dominio único se une al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único descrito en la presente descripción comprende un dominio VHH que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 99, en donde el anticuerpo de dominio único se une al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único descrito en la presente descripción comprende un dominio VHH que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 100, en donde el anticuerpo de dominio único se une al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único descrito en la presente descripción comprende un dominio VHH que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 101, en donde el anticuerpo de dominio único se une al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único descrito en la presente descripción comprende un dominio VHH que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 102, en donde el anticuerpo de dominio único se une al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único descrito en la presente descripción comprende un dominio VHH que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 103, en donde el anticuerpo de dominio único se une al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende un marco que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 93, en donde el anticuerpo de dominio único se une al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende un marco que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 94, en donde el anticuerpo de dominio único se une al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende un marco que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 95, en donde el anticuerpo de dominio único se une al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende un marco que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al

menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 96, en donde el anticuerpo de dominio único se une inmuno-específicamente al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende un marco que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 97, en donde el anticuerpo de dominio único se une al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende un marco que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 98, en donde el anticuerpo de dominio único se une al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende un marco que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 99, en donde el anticuerpo de dominio único se une al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende un marco que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 100, en donde el anticuerpo de dominio único se une al pIgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende un marco que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 101, en donde el anticuerpo de dominio único se une al plgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende un marco que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 102, en donde el anticuerpo de dominio único se une al plgR.

En ciertas modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción comprende un marco que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 103, en donde el anticuerpo de dominio único se une al plgR.

5.2.2. Anticuerpos de dominio único humanizados

Los anticuerpos de dominio único descritos en la presente descripción incluyen anticuerpos de dominio único humanizados. Se han descrito estrategias generales para humanizar anticuerpos de dominio único de la especie Camelidae (ver, p. ej., Vincke *et al.*, J. Biol. Chem., 2009, 284 (5): 3273-3284) y son útiles para producir dominios VHH humanizados como se describe en la presente descripción. El diseño de anticuerpos de dominio único humanizados de la especie Camelidae pueden incluir los residuos

distintivos en el VHH, tales como los residuos 11, 37, 44, 45 y 47 (numeración de residuos de acuerdo con Kabat) (Muyldermans, *Reviews Mol Biotech* 74:277-302 (2001)).

Los anticuerpos humanizados, tales como los anticuerpos de dominio único humanizados descritos en la presente descripción, también pueden producirse mediante una variedad de técnicas conocidas en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, el injerto de CDR (patente europea núm. EP 239.400; publicación internacional núm. WO 91/09967; y las patentes de los EE. UU. núms. 5.225.539, 5.530.101 y 5.585.089), enchapado o acondicionamiento (patentes europeas núms. EP 592.106 y EP 519.596; Padlan, 1991, *Molecular Immunology* 28 (4/5): 489-498; Studnicka *et al.*, 1994, *Protein Engineering* 7(6):805-814; y Roguska *et al.*, 1994, *PNAS* 91:969-973), barajado de cadena (patente de los EE. UU. núm. 5.565.332) y las técnicas descritas en, p. ej., la patente de los EE. UU. núm. 6.407.213, patente de los EE. UU. núm. 5.766.886, patente internacional WO 9317105, Tan *et al.*, *J. Immunol.* 169:1119-1125 (2002), Caldas *et al.*, *Protein Eng.* 13(5):353-60 (2000), Morea *et al.*, *Methods* 20(3):267-79 (2000), Baca *et al.*, *J. Biol. Chem.* 272(16):10678-84 (1997), Roguska *et al.*, *Protein Eng.* 9(10):895-904 (1996), Couto *et al.*, *Cancer Res.* 55 (23 Supp):5973s-5977s (1995), Couto *et al.*, *Cancer Res.* 55(8):1717-22 (1995), Sandhu JS, *Gene* 150(2):409-10 (1994), and Pedersen *et al.*, *J. Mol. Biol.* 235(3):959-73 (1994). Ver también la publicación de patente de los EE. UU. núm. US 2005/0042664 A1 (24 de febrero de 2005), cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia.

En algunas modalidades, los anticuerpos de dominio único proporcionados en la presente pueden ser anticuerpos de dominio único humanizados que se unen al pIgR, que incluyen pIgR humano. Por ejemplo, los anticuerpos de cadena simple

humanizados de la presente descripción pueden comprender una o más CDR de VHH1, VHH2, VHH3, VHH4, VHH5, VHH6, VHH7, VHH9, VHH10, VHH11 y/o VHH12. Diversos métodos para humanizar anticuerpos no humanos son conocidos en la técnica. Por ejemplo, un anticuerpo humanizado puede tener uno o más residuos de aminoácidos introducidos en él a partir de una fuente que no es humano. Estos residuos de aminoácido no humanos se denominan, frecuentemente, como residuos de “importación”, que se toman, típicamente, de un dominio variable de “importación”. La humanización se puede realizar, por ejemplo, siguiendo el método de Jones *et al.*, 1986, Nature 321:522-25; Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-27; y Verhoeyen *et al.*, 1988, Science 239:1534-36), mediante la sustitución de secuencias de regiones hipervariables para las secuencias correspondientes de un anticuerpo humano.

En algunos casos, los anticuerpos humanizados se construyen mediante injerto de CDR, en el que las secuencias de aminoácidos de las CDR del anticuerpo no humano parental se injertan en un marco de anticuerpo humano. Por ejemplo, Padlan *et al.* determinó que solo aproximadamente un tercio de los residuos en las CDR realmente entran en contacto con el antígeno, y lo denominó “residuos determinantes de la especificidad,” o SDR (Padlan *et al.*, 1995, FASEB J. 9:133-39). En la técnica del injerto de SDR, solo los residuos de SDR se injertan en el marco de anticuerpo humano (*ver, p. ej.*, Kashmiri *et al.*, 2005, Methods 36:25-34).

La elección de los dominios variables humanos que se usarán para preparar los anticuerpos humanizados puede ser importante para reducir la antigenicidad. Por ejemplo, de acuerdo con el método denominado “mejor ajuste”, la secuencia del dominio variable de un anticuerpo no humano se analiza frente a la genoteca completa

de secuencias de dominio variable humano conocidas. La secuencia humana que está más cercana a la del anticuerpo no humano puede seleccionarse como el marco humano para el anticuerpo humanizado (Sims *et al.*, 1993, J. Immunol. 151:2296-308; y Chothia *et al.*, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17). Otro método usa un marco particular derivado de la secuencia consenso de todos los anticuerpos humanos de un subgrupo particular de cadenas ligeras o pesadas. El mismo marco puede usarse para varios anticuerpos humanizados diferentes (Carter *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89; y Presta *et al.*, 1993, J. Immunol. 151:2623-32). En algunos casos, el marco se deriva de las secuencias consenso de las subclases humanas más abundantes, VL6 el subgrupo I (VL6I) y el subgrupo III de V_H (V_HIII). En otro método, los genes de la línea germinal humana se usan como fuente de las regiones marco.

En un paradigma alternativo basado en comparación de las CDR, se llama superhumanización, la homología de FR es irrelevante. El método consiste en comparar la secuencia no humana con el repertorio funcional de genes de la línea germinal humana. Después se seleccionan aquellos genes que codifican las mismas estructuras canónicas o estrechamente relacionadas a las secuencias murinas. A continuación, dentro de los genes que comparten las estructuras canónicas con el anticuerpo no humano, aquellos con homología más alta dentro de las CDR se eligen como donantes de FR. Finalmente, las CDR no humanas se injertan en estas FR (*ver, p. ej.*, Tan *et al.*, 2002, J. Immunol. 169:1119-25).

Además, es generalmente deseable que los anticuerpos se humanicen con la retención de su afinidad por el antígeno y otras propiedades biológicas favorables. Para alcanzar este objetivo, de acuerdo con un método, los anticuerpos humanizados

se preparan mediante un proceso de análisis de las secuencias parentales y varios productos humanizados conceptuales usando modelos tridimensionales de las secuencias parentales y humanizadas. Los modelos tridimensionales de inmunoglobulina se encuentran disponibles comúnmente y resultan familiares para los expertos en la técnica. Los programas de computación que ilustran y muestran las estructuras de conformación tridimensional probables de las secuencias seleccionadas de la inmunoglobulina candidato se encuentran disponibles. Estos incluyen, por ejemplo, WAM (Whitelegg and Rees, 2000, Protein Eng. 13:819-24), Modeller (Sali and Blundell, 1993, J. Mol. Biol. 234:779-815), y Swiss PDB Viewer (Guex and Peitsch, 1997, Electrophoresis 18:2714-23). La inspección de estas exhibiciones permite el análisis del probable rol de los residuos en el funcionamiento de la secuencia de inmunoglobulina candidata, es decir, el análisis de residuos que influencia la capacidad de la inmunoglobulina candidata para unirse a su antígeno. De esta manera, los residuos FR pueden seleccionarse y combinarse a partir de las secuencias de consenso e importación de manera que se alcancen las características deseadas del anticuerpo, tal como, afinidad aumentada por el(los) antígeno(s) diana(s). Generalmente, los residuos de la región hipervariable están directamente y más sustancialmente involucrados en influenciar la unión al antígeno.

Otro método para la humanización de anticuerpos está basado en una métrica de humanidad del anticuerpo denominado Contenido de cadena humana (HSC, por sus siglas en inglés). Este método compara la secuencia de ratón con el repertorio de genes de la línea germinal humana, y las diferencias se califican como HSC. Después la secuencia diana se humaniza al maximizar su HSC en lugar de usar

una medida de identidad global para generar múltiples variantes humanizadas diversas (Lazar *et al.*, 2007, Mol. Immunol. 44:1986-98).

Además de los métodos descritos anteriormente, los métodos empíricos pueden usarse para generar y seleccionar anticuerpos humanizados. Estos métodos incluyen aquellos que se basan en la generación de grandes genotecas de variantes humanizadas y la selección de los mejores clones usando tecnologías de enriquecimiento o técnicas de evaluación de productividad alta. Las variantes de anticuerpos pueden aislarse de genotecas de exhibición de fagos, ribosomas y levadura, así como por análisis de colonias bacterianas (*ver, p. ej.*, Hoogenboom, 2005, Nat. Biotechnol. 23:1105-16; Dufner *et al.*, 2006, Trends Biotechnol. 24:523-29; Feldhaus *et al.*, 2003, Nat. Biotechnol. 21:163-70; y Schlapschy *et al.*, 2004, Protein Eng. Des. Sel. 17:847-60).

En el enfoque de la genoteca de FR, se introduce una colección de variantes de residuos en posiciones específicas en la FR seguida de la evaluación de la genoteca para seleccionar la FR que mejor respalda la CDR injertada. Los residuos que se sustituyen pueden incluir algunos o todos los residuos “Vernier” identificados como potencialmente que contribuyen a la estructura de CDR (*ver, p. ej.*, Foote and Winter, 1992, J. Mol. Biol. 224:487-99), o del conjunto más limitado de residuos objetivo identificados por Baca *et al.* (1997, J. Biol. Chem. 272:10678-84).

En el barajado de FR, las FR completas se combinan con las CDR no humanas en lugar de crear genotecas combinatorias de variantes de residuos seleccionadas (*ver, p. ej.*, Dall’Acqua *et al.*, 2005, Methods 36:43-60). Puede usarse un proceso de barajado de FR de una etapa. Tal proceso ha demostrado ser eficiente, ya que los anticuerpos resultantes exhibieron propiedades bioquímicas y

fisicoquímicas mejoradas que incluyen expresión mejorada, afinidad aumentada y estabilidad térmica (*ver, p. ej., Damschroder et al., 2007, Mol. Immunol. 44:3049-60*).

El método “humanización” se basa en la identificación experimental de determinantes de especificidad mínimos esenciales (MSD) y se basa en el reemplazo secuencial de fragmentos no humanos en genotecas de FR humanas y evaluación de unión. Esta metodología típicamente da como resultado la retención de epítomos e identificación de anticuerpos de subclases múltiples con distintas CDR del segmento V humano.

El método de “ingeniería genética humana” implica alterar un anticuerpo no humano o fragmento de anticuerpo al hacer cambios específicos en la secuencia de aminoácidos del anticuerpo para producir un anticuerpo modificado con inmunogenicidad reducida en un ser humano que no obstante retiene las propiedades de unión deseables de los anticuerpos no humanos originales. Generalmente, la técnica implica clasificar los residuos de aminoácidos de un anticuerpo no humano como residuos de “bajo riesgo,” “riesgo moderado,” o “alto riesgo”. La clasificación se realiza usando un cálculo de riesgo global/recompensa que evalúa los beneficios previstos para hacer una sustitución particular (*p. ej., para la inmunogenicidad en seres humanos*) frente al riesgo de que la sustitución afectará el plegamiento del anticuerpo resultante. El residuo de aminoácido humano particular que debe sustituirse en una posición determinada (*p. ej., un riesgo bajo o moderado*) de una secuencia de anticuerpos no humanos puede seleccionarse al alinear una secuencia de aminoácidos de las regiones variables del anticuerpo no humano con la región correspondiente de una secuencia de anticuerpo humano específico o consenso. Los residuos de aminoácidos en posiciones de riesgo bajo o

modero en la secuencia no humana pueden sustituirse por los residuos correspondientes en la secuencia del anticuerpo humano de acuerdo con el alineamiento. Las técnicas para elaborar proteínas humanas diseñadas se describen en mayor detalle en Studnicka *et al.*, 1994, Protein Engineering 7:805-14; Las patentes de los Estados Unidos núms. 5.766.886; 5.770.196; 5.821.123; y 5.869.619; y la publicación PCT núm. WO 93/11794.

Un anticuerpo humano compuesto puede generarse mediante, por ejemplo, la tecnología Composite Human Antibody™ (Antitope Ltd., Cambridge, United Kingdom). Para generar anticuerpos humanos compuestos, las secuencias de región variable se diseñan a partir de fragmentos de múltiples secuencias de región variable de anticuerpo humano de una manera que evita los epítomos de células T, lo que minimiza por lo tanto la inmunogenicidad del anticuerpo resultante.

Un anticuerpo desinmunizado es un anticuerpo en el cual se han eliminado los epítomos de células T. Se han descrito métodos para elaborar anticuerpos desinmunizados. Ver, p. ej., Jones *et al.*, Methods Mol Biol. 2009;525:405-23, xiv, y De Groot *et al.*, Cell. Immunol. 244:148-153(2006)). Los anticuerpos desinmunizados comprenden regiones variables agotadas de epítomos de células T y regiones constantes humanas. Brevemente, las regiones variables de un anticuerpo se clonan y los epítomos de células T se identifican, posteriormente, mediante pruebas de péptidos superpuestos derivados de las regiones variables del anticuerpo en un ensayo de proliferación de células T. Los epítomos de células T se identifican por medio de métodos *in silico* para identificar la unión peptídica al MHC clase II humano. Se introducen mutaciones en las regiones variables para anular la unión al MHC clase II humano. Las regiones variables mutadas se usan, después, para generar el anticuerpo desinmunizado.

5.2.3. Variantes de anticuerpos de dominio único

En algunas modalidades, se contempla una modificación o modificaciones de los anticuerpos de dominio único que se unen al plgR descrito en la presente descripción. Por ejemplo, puede ser deseable optimizar la afinidad de unión y/u otras propiedades biológicas del anticuerpo, que incluyen pero no limitan a la especificidad, termoestabilidad, nivel de expresión, funciones efectoras, glicosilación, inmunogenicidad reducida o solubilidad. Por lo tanto, además de los anticuerpos de dominio único que se unen al plgR descrito en la presente descripción, se contempla que pueden prepararse variantes de los anticuerpos de dominio único que se unen al plgR descrito en la presente descripción. Por ejemplo, las variantes de anticuerpo de dominio único pueden prepararse mediante la introducción de cambios de nucleótidos apropiados en el ADN codificante y/o mediante la síntesis del anticuerpo o polipéptido deseado. Los expertos en la técnica apreciarán que los cambios de aminoácidos pueden alterar los procesos postraduccionales del anticuerpo de dominio único.

En algunas modalidades, los anticuerpos de dominio único proporcionados en la presente descripción se modifican químicamente, por ejemplo, mediante la unión covalente de cualquier tipo de molécula al anticuerpo de dominio único. El anticuerpo derivado puede incluir anticuerpos que han sido modificados químicamente, por ejemplo, mediante glicosilación, acetilación, pegilación, fosforilación, amidación, derivatización con grupos de protección/bloqueo conocidos, escisión proteolítica, enlace a un ligando celular u otra proteína, o conjugación con uno o más dominios de inmunoglobulina (p. ej., Fc o una porción de un Fc). Cualquiera de las numerosas modificaciones químicas pueden llevarse a cabo mediante técnicas conocidas, que incluyen, pero no se limitan a, escisión

química específica, acetilación, formulación, síntesis metabólica de tunicamicina, etc.

Adicionalmente, el anticuerpo puede contener uno o más aminoácidos no clásicos.

Las variaciones pueden ser una sustitución, delección o inserción de uno o más codones que codifican el anticuerpo o polipéptido de dominio único, lo que resulta en un cambio en la secuencia de aminoácidos en comparación con el anticuerpo o polipéptido original. Las sustituciones de aminoácidos pueden ser el resultado de sustituir un aminoácido con otro aminoácido que tiene propiedades estructurales y/o químicas similares, tales como el reemplazo de una leucina con una serina, p. ej., reemplazos conservadores de aminoácidos. Las técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica pueden usarse para introducir mutaciones en la secuencia de nucleótidos que codifica una molécula proporcionada en la presente descripción, que incluyen, por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio y mutagénesis mediada por PCR, que resulta en sustituciones de aminoácidos. Las inserciones o delecciones pueden, opcionalmente, estar en el rango de aproximadamente 1 a 5 aminoácidos. En ciertas modalidades, la sustitución, delección o inserción incluye menos de 25 sustituciones de aminoácidos, menos de 20 sustituciones de aminoácidos, menos de 15 sustituciones de aminoácidos, menos de 10 sustituciones de aminoácidos, menos de 5 sustituciones de aminoácidos, menos de 4 sustituciones de aminoácidos, menos de 3 sustituciones de aminoácidos o menos de 2 sustituciones de aminoácidos en relación con la molécula original. En una modalidad específica, la sustitución es una sustitución conservadora de aminoácidos elaborada en uno o más residuos de aminoácidos no esenciales previstos. La variación permitida puede determinarse al realizar sistemáticamente inserciones, delecciones o

sustituciones de aminoácidos en la secuencia y evaluación de las variantes resultantes para la actividad exhibida por los anticuerpos parentales.

Las inserciones de secuencias de aminoácidos incluyen fusiones en el extremo amino- y/o carboxilo-terminal que varían en longitud desde un residuo hasta polipéptidos que contienen múltiples residuos, así como inserciones de intrasecuencia de residuos de aminoácidos únicos o múltiples. Los ejemplos de inserciones terminales incluyen un anticuerpo con un residuo metionil que termina en N.

Los anticuerpos de dominio único generados por sustituciones conservadoras de aminoácidos se incluyen en la presente descripción. En una sustitución conservadora de aminoácidos, un residuo de aminoácido se sustituye con un residuo de aminoácidos que tiene una cadena lateral con una carga similar. Como se describió anteriormente, se han definido en la técnica familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con cargas similares. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (*p. ej.*, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales acídicas (*p. ej.*, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares sin carga (*p. ej.*, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (*p. ej.*, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales beta ramificadas (*p. ej.*, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (*p. ej.*, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). Alternativamente, las mutaciones pueden introducirse aleatoriamente a lo largo de toda o parte de la secuencia codificante, tal como mediante mutagénesis por saturación, y los mutantes resultantes pueden analizarse para determinar la actividad biológica para identificar mutantes que retienen actividad. Después de la mutagénesis, la proteína codificada puede expresarse y puede determinarse la

actividad de la proteína, pueden hacerse sustituciones conservadoras (*p. ej.*, dentro de un grupo de aminoácidos con propiedades similares y/o cadenas laterales) para mantener o no cambiar significativamente las propiedades.

Los aminoácidos pueden agruparse de acuerdo con similitudes en las propiedades de sus cadenas laterales (*ver, p. ej.*, Lehninger, Biochemistry 73-75 (2d ed. 1975)): (1) no polares: Ala (a), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M); (2) polares sin carga: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q); (3) ácidos: Asp (D), Glu (E); y (4) básicos: Lys (K), Arg (R), His (H). Alternativamente, los residuos de origen natural pueden dividirse en grupos con base en las propiedades comunes de cadena lateral: (1) hidrófobos: Norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) hidrófilos neutros: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) ácidos: Asp, Glu; (4) básicos: His, Lys, Arg; (5) residuos que influyen en la orientación de la cadena: Gly, Pro; y (6) aromáticos: Trp, Tyr, Phe.

Por ejemplo, cualquier residuo de cisteína no implicado en el mantenimiento de la conformación apropiada del anticuerpo de dominio único también puede sustituirse, por ejemplo, con otro aminoácido, tal como alanina o serina, para mejorar la estabilidad oxidativa de la molécula y evitar la reticulación anormal.

Las variaciones pueden realizarse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como mutagénesis (dirigida al sitio) mediada por oligonucleótidos, exploración con alanina y mutagénesis por PCR. Mutagénesis dirigida al sitio (*ver, p. ej.*, Carter, 1986, *Biochem J.* 237: 1-7; y Zoller *et al.*, 1982, *Nucl. Acids Res.* 10:6487-500), mutagénesis por inserción de un casete (*ver, p. ej.*, Wells *et al.*, 1985, *Gene* 34:315-23), u otras técnicas conocidas pueden realizarse en el ADN clonado para producir el ADN variante del anticuerpo de dominio único.

5.2.4. Maduración de afinidad *in vitro*

En algunas modalidades, las variantes de anticuerpo que tienen una propiedad mejorada tal como afinidad, estabilidad o nivel de expresión en comparación con un anticuerpo parental pueden prepararse mediante maduración de afinidad *in vitro*. Al igual que el prototipo natural, la maduración de afinidad *in vitro* se basa en los principios de mutación y selección. Las genotecas de anticuerpos se exhiben en la superficie de un organismo (*p. ej.*, fagos, bacterias, levaduras o células de mamífero) o en asociación (*p. ej.*, covalente o no covalentemente) con su ARNm o ADN codificante. La selección por afinidad de los anticuerpos exhibidos permite aislar organismos o complejos que llevan la información genética que codifica los anticuerpos. Dos o tres rondas de mutación y selección mediante métodos de exhibición, tales como exhibición de fagos, usualmente resulta en fragmentos de anticuerpo con afinidades en el rango nanomolar bajo. Los anticuerpos madurados por afinidad pueden tener afinidades nanomolares o, incluso, picomolares para el antígeno objetivo.

La exhibición de fagos es un método generalizado para exhibir y seleccionar anticuerpos. Los anticuerpos se muestran en la superficie de bacteriófagos Fd o M13 como fusiones a la proteína de la cubierta del bacteriófago. La selección implica la exposición al antígeno para permitir que los anticuerpos exhibidos por fagos se unan a sus objetivos, un proceso denominado “adsorción”. El fago unido al antígeno se recupera y se usa para infectar una bacteria para producir fagos para rondas de selección adicionales. Para su revisión, ver, por ejemplo, Hoogenboom, 2002, *Methods. Mol. Biol.* 178:1-37; y Bradbury y Marks, 2004, *J. Immunol. Methods* 290:29-49).

En un sistema de exhibición de levadura (*ver, p. ej., Boder et al., 1997, Nat. Biotech. 15:553–57; y Chao et al., 2006, Nat. Protocols 1:755-68*), el anticuerpo puede fusionarse con la subunidad de adhesión de la proteína de aglutinina de levadura Aga2p, que se une a la pared celular de la levadura a través de enlaces disulfuro a Aga1p. La exhibición de una proteína por medio de Aga2p lanza la proteína lejos de la superficie celular, lo que minimiza las interacciones potenciales con otras moléculas en la pared celular de la levadura. La separación magnética y la citometría de flujo se usan para examinar la genoteca para seleccionar los anticuerpos con afinidad o estabilidad mejorada. La unión a un antígeno soluble de interés se determina mediante el marcado de levadura con antígeno biotinilado y un reactivo secundario tal como estreptavidina conjugada con un fluoróforo. Las variaciones en la expresión de superficie del anticuerpo pueden medirse mediante el marcado de inmunofluorescencia de la etiqueta de hemaglutinina o epítipo c-Myc que flanquea el anticuerpo de cadena simple (*p. ej., scFv*). Se ha demostrado que la expresión se correlaciona con la estabilidad de la proteína exhibida y, por lo tanto, los anticuerpos pueden seleccionarse para una estabilidad mejorada, así como afinidad (*ver, p. ej., Shusta et al., 1999, J. Mol. Biol. 292:949-56*). Una ventaja adicional de la exhibición de levadura es que las proteínas exhibidas se pliegan en el retículo endoplasmático de las células de levadura eucariotas, sacando provecho de las chaperonas de retículo endoplásmico y la maquinaria de control de calidad. Una vez que se completa la maduración, la afinidad del anticuerpo puede “titularse” convenientemente mientras se exhibe en la superficie de la levadura, lo que elimina la necesidad de expresión y purificación de cada clon. Una limitación teórica de la

exhibición de la superficie de levadura es el tamaño de genoteca funcional potencialmente menor que el de otros métodos de exhibición; sin embargo, un reciente enfoque usa el sistema de apareamiento de células de levadura para crear diversidad combinatoria estimada en 10^{14} de tamaño (ver, *p. ej.*, publicación de patente de los EE. UU. núm. 2003/0186374; y Blaise *et al.*, 2004, *Gene* 342:211–18).

En la exhibición de ribosomas, los complejos de ARNm de ribosomas de anticuerpos (ARM, por sus siglas en inglés) se generan para la selección en un sistema libre de células. La genoteca de ADN que codifica una genoteca particular de anticuerpos se fusiona genéticamente a una secuencia espaciadora que carece de un codón de terminación. Esta secuencia espaciadora, cuando se traduce, está todavía unida al ARNt de peptidilo y ocupa el túnel ribosómico, y por lo tanto permite que la proteína de interés sobresalga del ribosoma y se pliegue. El complejo resultante de ARNm, ribosoma y proteína puede unirse al ligando unido a la superficie, lo que permite el aislamiento simultáneo del anticuerpo y su ARNm codificante a través de la captura de afinidad con el ligando. Después, el ARNm unido al ribosoma vuelve a transcribirse, de forma inversa, en el ADNc, que puede, después, someterse a mutagénesis y usarse en la siguiente ronda de selección (*ver, p. ej.*, Fukuda *et al.*, 2006, *Nucleic Acids Res.* 34: e127). En la exhibición del ARNm, un enlace covalente entre el anticuerpo y el ARNm se establece usando una puromicina como una molécula adaptadora (Wilson *et al.*, 2001, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98:3750-55).

Dado que estos métodos se realizan totalmente *in vitro*, proporcionan dos ventajas principales en comparación con otras tecnologías de selección. En primer lugar, la diversidad de la genoteca no está limitada por la eficacia de transformación de

células bacterianas, sino solo por el número de ribosomas y diferentes moléculas de ARNm presentes en el tubo de ensayo. Segundo, pueden introducirse mutaciones aleatorias fácilmente después de cada ronda de selección, por ejemplo, mediante polimerasas sin corrección de errores, ya que ninguna genoteca puede transformarse después de cualquier etapa de diversificación.

En algunas modalidades, pueden usarse sistemas de exhibición de mamíferos.

La diversidad también puede introducirse en las CDR de las genotecas de anticuerpos de manera dirigida o por medio de una introducción aleatoria. El primer enfoque incluye dirigirse secuencialmente a todas las CDR de un anticuerpo por medio de un alto o bajo nivel de mutagénesis o dirigirse a puntos calientes aislados de hipermutaciones somáticas (*ver, p. ej., Ho et al., 2005, J. Biol. Chem. 280: 607-17*) o residuos sospechosos de afectar la afinidad sobre una base experimental o por razones estructurales. La diversidad también puede introducirse mediante el reemplazo de regiones que son naturalmente diversas por medio del barajado de ADN o técnicas similares (*ver, p. ej., Lu et al., 2003, J. Biol. Chem. 278:43496-507; patentes de los EE. UU. núms. 5.565.332 y 6.989.250*). Las técnicas alternativas que se dirigen a bucles hipervariables que se extienden hacia los residuos de la región marco (*ver, p. ej., Bond et al., 2005, J. Mol. Biol. 348: 699-709*) usan delecciones e inserciones de bucle en las CDR o usan la diversificación basada en hibridación (*ver, p. ej., publicación de patente de los EE. UU. núm. 2004/0005709*). Se describen métodos adicionales para generar diversidad en las CDR, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. núm. 7.985.840. Otros métodos que pueden usarse para generar genotecas de anticuerpos y/o maduración de afinidad de anticuerpos se describen, p. ej., en las patentes de los EE.

UU. núms. 8.685.897 y 8.603.930, y las publicaciones de los EE. UU. núms. 2014/0170705, 2014/0094392, 2012/0028301, 2011/0183855, and 2009/0075378, cada una de las cuales se incorpora en la presente descripción como referencia.

El análisis de las genotecas puede realizarse mediante diversas técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, los anticuerpos de dominio único pueden inmovilizarse en soportes sólidos, columnas, pasadores o membranas/otros filtros de celulosa/poli(fluoruro de vinilideno), expresarse en células huésped fijadas a las placas de adsorción o usados en la clasificación celular, o conjugarse con biotina para la captura con perlas recubiertas con estreptavidina o usarse en cualquier otro método de adsorción para genotecas de exhibición.

Para revisar los métodos de maduración por afinidad *in vitro*, ver, *p. ej.*, Hoogenboom, 2005, Nature Biotechnology 23:1105-16; Quiroz y Sinclair, 2010, Revista Ingenieria Biomedica 4:39-51; y bibliografía citada en la presente descripción).

5.2.5. Modificaciones de anticuerpos de dominio único

Modificaciones de anticuerpos de dominio único covalentes se incluyen dentro del alcance de la presente descripción. Las modificaciones covalentes incluyen la reacción de los residuos de aminoácidos dirigidos de un anticuerpo de dominio único con un agente de derivación orgánico que es capaz de reaccionar con cadenas laterales seleccionadas o los residuos terminados en C del anticuerpo de dominio único. Otras modificaciones incluyen la desamidación de los residuos de glutaminil y asparaginil a los correspondientes residuos de glutamil y aspartil, respectivamente, la hidroxilación de prolina y lisina, la fosforilación de grupos hidroxilo de residuos de seril o treonil, la metilación de los grupos α -amino de cadenas laterales de lisina, arginina e histidina (*ver, p. ej.*, Creighton, Proteins: Structure

and Molecular Properties 79-86 (1983), acetilación de la amina del extremo N-terminal, y amidación de cualquier grupo carboxilo del extremo C-terminal.

Otros tipos de modificación covalente del anticuerpo de dominio único incluidos dentro del alcance de la presente descripción incluyen la alteración del patrón de glicosilación nativo del anticuerpo o polipéptido (*ver, p. ej.*, Beck *et al.*, 2008, Curr. Farm. Biotechnol. 9:482-501; y Walsh, 2010, Drug Discov. Today 15:773-80), y ligar el anticuerpo con uno de una variedad de polímeros no proteicos, *p. ej.*, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol o polioxialquilenos, de la manera que se expone, por ejemplo, en las patentes de los EE. UU. núms. 4.640.835; 4.496.689; 4.301.144; 4.670.417; 4.791.192; o 4.179.337. El anticuerpo de dominio único que se une al plgR de la descripción puede también fusionarse o conjugarse genéticamente con una o más regiones constantes de inmunoglobulina o porciones de estas (*p. ej.*, Fc) para extender la vida media y/o para impartir funciones efectoras mediadas por Fc conocidas.

El anticuerpo de cadena única que se une al plgR de la presente descripción también puede modificarse para formar moléculas quiméricas que comprenden el anticuerpo de cadena única que se une al plgR fusionado a otro, polipéptido heterólogo o secuencia de aminoácidos, por ejemplo, una etiqueta de epítipo (*ver, p. ej.*, Terpe, 2003, Appl. Microbiol. Biotechnol. 60: 523-33) o la región Fc de una molécula de IgG (*ver, p. ej.*, Aruffo, Antibody Fusion Proteins 221-42 (Chamow y Ashkenazi editores, 1999)). El anticuerpo de cadena única que se une al plgR también puede usarse para generar el receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) de unión al plgR.

También se proporcionan, en la presente descripción, proteínas de fusión que comprenden el anticuerpo de cadena única que se une al plgR de la descripción y un

polipéptido heterólogo. En algunas modalidades, el polipéptido heterólogo con el cual se fusiona genéticamente el anticuerpo, o se conjuga químicamente, es útil para dirigir el anticuerpo a células que tienen el plgR expresado en la superficie celular.

En la presente descripción, también se proporcionan paneles de anticuerpos que se unen a un antígeno del plgR. En modalidades específicas, los paneles de anticuerpos tienen diferentes tasas de asociación, diferentes tasas de disociación, diferentes afinidades para un antígeno de plgR, y/o diferentes especificidades para un antígeno de plgR. En algunas modalidades, los paneles comprenden o consisten en aproximadamente 10, aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 125, aproximadamente 150, aproximadamente 175, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450, aproximadamente 500, aproximadamente 550, aproximadamente 600, aproximadamente 650, aproximadamente 700, aproximadamente 750, aproximadamente 800, aproximadamente 850, aproximadamente 900, aproximadamente 950, o aproximadamente 1000 anticuerpos o más. Los paneles de anticuerpos pueden usarse, por ejemplo, en placas de 96 pocillos o 384 pocillos, para ensayos tales como ELISA.

5.2.6. Preparación de anticuerpos de dominio único

Los anticuerpos de dominio único proporcionados en la presente descripción pueden producirse mediante células de cultivo transformadas o transfectadas con un vector que contiene ácidos nucleicos que codifican anticuerpos de dominio único. Las secuencias de polinucleótidos que codifican los componentes polipeptídicos del anticuerpo de la presente descripción pueden obtenerse mediante técnicas recombinantes estándar.

Las secuencias de polinucleótidos deseadas pueden aislarse y secuenciarse a partir de células productoras de anticuerpos, tales como las células de hibridomas o células B. Alternativamente, los polinucleótidos pueden sintetizarse mediante un sintetizador de nucleótidos o técnicas por PCR. Una vez obtenidas, las secuencias que codifican los polipéptidos se insertan en un vector recombinante capaz de replicar y expresar polinucleótidos heterólogos en células huésped. Muchos vectores que están disponibles y se conocen en la técnica pueden usarse para el propósito de la presente descripción. La selección de un vector apropiado dependerá principalmente del tamaño de los ácidos nucleicos que se insertarán en el vector y de la célula huésped particular que se transformará con el vector. Las células huésped adecuadas para expresar anticuerpos de la presente descripción incluyen los procariotas tales como arqueobacterias y eubacterias, que incluyen organismos gramnegativos o grampositivos, microbios eucariotas tales como hongos filamentosos o levadura, células de invertebrados tales como células de insectos o plantas, y células de vertebrados tales como líneas celulares huésped de mamíferos. Las células huésped se transforman con los vectores de expresión descritos anteriormente y se cultivan en medios nutrientes convencionales modificados según sea apropiado para inducir promotores, seleccionar transformantes o amplificar los genes que codifican las secuencias deseadas. Los anticuerpos producidos por las células huésped se purificaron mediante métodos de purificación de proteínas estándar como se conoce en la técnica.

Los métodos para la producción de anticuerpos, que incluyen la construcción, expresión y purificación de vectores, se describen en mayor detalle en Plückthun *et al.*, Antibody Engineering: Producing antibodies in Escherichia coli: From PCR to fermentation 203-52 (McCafferty *et al.* editores, 1996); Kwong y Rader, *E. coli*

Expression and Purification of Fab Antibody Fragments, in Current Protocols in Protein Science (2009); Tachibana y Takekoshi, *Production of Antibody Fab Fragments in Escherichia coli*, in Antibody Expression and Production (Al-Rubeai ed., 2011); y Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An ed., 2009).

Se contempla, por supuesto, que métodos alternativos, que son bien conocidos en la técnica, puedan usarse para preparar anticuerpos anti-plgR. Por ejemplo, la secuencia de aminoácidos apropiada, o porciones de esta, puede producirse mediante síntesis de péptidos directa usando técnicas de fase sólida (*ver, p. ej.*, Stewart *et al.*, Solid-Phase Peptide Synthesis (1969); y Merrifield, 1963, J. Am. Chem. Soc. 85:2149-54). La síntesis de proteína *in vitro* puede realizarse mediante técnicas manuales o mediante automatización. Varias porciones del anticuerpo anti-plgR pueden sintetizarse químicamente por separado y combinarse mediante métodos químicos o enzimáticos para producir el anticuerpo anti-plgR deseado. Alternativamente, los anticuerpos pueden purificarse a partir de células o fluidos corporales, tales como leche, de un animal transgénico diseñado para expresar el anticuerpo, como se describe, por ejemplo, en las patentes de los EE. UU. núms. 5.545.807 y 5.827.690.

Específicamente, los anticuerpos de dominio único, u otros ligantes de plgR, pueden generarse al inmunizar llamas usando el dominio extracelular (ECD, por sus siglas en inglés) de mplgR y hplgR, realizar la clasificación de células B únicas, emprender la extracción de genes V, clonar los ligantes de plgR, tales como las fusiones de Fc de VHH, y después realizar la expresión y purificación a pequeña escala. Puede realizarse una selección adicional de los anticuerpos de dominio único y otras moléculas que se unen al plgR, que incluye uno o más de la selección para ELISA positivo, BLI

positivo, y la K_D menor que 100 nM. Estos criterios de selección pueden combinarse como se muestra en la Figura 8 (VHH generados a partir del antígeno de mPlgR) y la Figura 9 (VHH generado a partir del antígeno de hPlgR). Adicionalmente, los ligantes de VHH individuales (y otras moléculas que se unen al plgR) pueden someterse a ensayo para determinar su capacidad para unirse a células de MDCK que expresan el plgR, por ejemplo, el hPlgR. Tal ensayo puede realizarse mediante el análisis de FACS con células de MDCK que expresan el hPlgR y la medición de la intensidad de fluorescencia media (MFI, por sus siglas en inglés) de las moléculas de VHH marcadas con fluorescencia. Los resultados de tal experimento se muestran en la Figura 10. La tinción del hPlgR en una monocapa de células de MDCK se muestra en la Figura 11.

5.3. Moléculas terapéuticas que comprenden los anticuerpos de dominio único

En un aspecto, en la presente descripción se proporciona una molécula terapéutica que comprende un anticuerpo de dominio único (p. ej., un dominio VHH) proporcionado en la presente invención y un agente terapéutico.

En varias modalidades, el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción puede fusionarse genéticamente o conjugarse químicamente con cualquier agente para suministrar estos agentes, por ejemplo, entidades a base de proteínas. El anticuerpo de dominio único puede conjugarse químicamente con el agente o, de cualquier otra manera, no conjugarse covalentemente con el agente.

Los anticuerpos de dominio único proporcionados en la presente descripción son útiles para suministrar agentes que puedan usarse para tratar sujetos, tales como productos biológicos (que incluyen agentes terapéuticos basados en proteína, tales como

péptidos y anticuerpos) y agentes terapéuticos basados en nucleótidos, tales como como agentes terapéuticos génicos o agentes terapéuticos de ARN). Por ejemplo, el agente puede ser un medicamento para la diabetes, que se selecciona, opcionalmente, de un grupo que consiste en insulina, péptido similar al glucagón tipo 1, péptidos miméticos de la insulina y péptidos miméticos del péptido similar al glucagón tipo 1. El agente puede ser un péptido o anticuerpo (o un fragmento de este), que se selecciona, opcionalmente, de un grupo que consiste en un anticuerpo anti-TNF alfa o un fragmento de este, un anticuerpo anti-IL23 o un fragmento de este, un anticuerpo que se une a un receptor de IL23 o un fragmento de este, un inhibidor de receptor de IL23 y un anticuerpo de punto de regulación inmune tal como un anticuerpo anti-PD-1. El agente también puede ser una vacuna, tal como una vacuna para prevenir una infección seleccionada de un grupo que consiste en vibrio, cólera, tifoidea, rotavirus, tuberculosis, VIH, gripe, Ébola y Sendai.

Por lo tanto, en la presente descripción se proporcionan anticuerpos de dominio único (p. ej., dominios VHH) que se fusionan recombinantemente o se conjugan químicamente (conjugaciones covalentes o no covalentes) con una proteína o polipéptido heterólogos (o fragmento de este, por ejemplo, con un polipéptido de aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450 o aproximadamente 500 aminoácidos, o más de 500 aminoácidos) para generar proteínas de fusión, así como sus usos. Particularmente,

en la presente descripción se proporcionan proteínas de fusión que comprenden un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción (p. ej., CDR1, CDR2 y/o CDR3) y una proteína, polipéptido o péptido heterólogos. Por ejemplo, un anticuerpo que se une a un receptor de superficie celular expresado por un tipo de célula particular puede fusionarse o conjugarse con un anticuerpo modificado proporcionado en la presente descripción.

Además, los anticuerpos proporcionados en la presente descripción pueden fusionarse a marcadores o secuencias “etiqueta”, tal como un péptido, para facilitar la purificación. En modalidades específicas, la secuencia de aminoácidos de marcador o etiqueta es un péptido de hexahistidina, tal como la etiqueta proporcionada en un vector pQE (ver, p. ej., QIAGEN, Inc.), entre otros, muchos de los cuales están comercialmente disponibles. Por ejemplo, como se describe en Gentz et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 821-24, la hexahistidina proporciona una purificación conveniente de la proteína de fusión. Otras etiquetas peptídicas útiles para la purificación incluyen, pero no se limitan a, la etiqueta hemaglutinina (“HA”), que corresponde a un epítipo derivado de la proteína hemaglutinina de la influenza (Wilson et al., 1984, Cell 37: 767-78) y la etiqueta “FLAG”.

Se conocen métodos para fusionar o conjugar entidades (que incluyen polipéptidos) con anticuerpos (ver, p. ej., Arnon et al., Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy, in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 243-56 (Reisfeld et al. editores, 1985); Hellstrom et al., Antibodies for Drug Delivery, in Controlled Drug Delivery 623-53 (Robinson et al. editores., 2.^a ed. 1987); Thorpe, Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review, in Monoclonal Antibodies: Biological and Clinical Applications 475-506 (Pinchera et al. eds.,

1985); Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy, in Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy 303-16 (Baldwin et al. eds., 1985); Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev. 62:119-58; Las patentes de los Estados Unidos núms. 5.336.603; 5.622.929; 5.359.046; 5.349.053; 5.447.851; 5.723.125; 5.783.181; 5.908.626; 5.844.095; y 5.112.946; EP 307.434; EP 367.166; EP 394.827; publicaciones PCT WO 91/06570, WO 96/04388, WO 96/22024, WO 97/34631 y WO 99/04813; Ashkenazi et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 10535-39; Traunecker et al., 1988, Nature, 331:84-86; Zheng et al., 1995, J. Immunol. 154:5590-600; y Vil et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337-41).

Las proteínas de fusión pueden generarse, por ejemplo, a través de las técnicas de barajado de genes, barajado de motivos, barajado de exones y/o barajado de codones (conocidos colectivamente como “barajado de ADN”). El barajado de ADN puede emplearse para alterar las actividades de los anticuerpos de dominio único como se proporcionan en la presente descripción, que incluyen, por ejemplo, anticuerpos con mayores afinidades y menores tasas de disociación (ver, p. ej., patentes de los EE. UU. núms. 5.605.793; 5.811.238; 5.830.721; 5.834.252; y 5.837.458; Patten et al., 1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33; Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82; Hansson et al., 1999, J. Mol. Biol. 287:265-76; y Lorenzo y Blasco, 1998, Biotechniques 24(2):308-13). Los anticuerpos, o los anticuerpos codificados, pueden alterarse al someterse a mutagénesis aleatoria mediante la PCR propensa a errores, la inserción de nucleótidos aleatoria u otros métodos antes de la recombinación. Un polinucleótido que codifica un anticuerpo proporcionado en la presente descripción puede

recombinarse con uno o más componentes, motivos, secciones, partes, dominios, fragmentos, etc. de una o más moléculas heterólogas.

En algunas modalidades, un anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción (p. ej., dominio VHH) se conjuga con un segundo anticuerpo para formar un anticuerpo heteroconjugado como se describe, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. núm. 4.676.980.

Los anticuerpos que se unen al plgR como se proporciona en la presente descripción también pueden unirse a soportes sólidos, que son particularmente útiles para inmunoensayos o purificación del antígeno objetivo. Tales soportes sólidos incluyen, pero no se limitan a, vidrio, celulosa, poliacrilamida, nailon, poliestireno, cloruro de polivinilo, o polipropileno.

Otros ejemplos de agentes incluyen, pero no se limitan a, una molécula pequeña, un polinucleótido, un radioisótopo, una toxina, una enzima, un anticoagulante, una hormona, una citocina, una molécula antiinflamatoria, un iARN, un ARNm, un ARN de autorreplicación, un antibiótico o un conjugado de anticuerpo y antibiótico. En una modalidad, el agente es un antibiótico. Los antibióticos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, antibióticos macrólidos, una fluoroquinolona, una tetraciclina, amoxicilina, ceftriaxona, penicilina G, linezolid, moxifloxacino y azitromicina. Los radioisótopos incluyen, pero no se limitan a, desde ^{18}F , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{123}I , ^{201}Tl , ^{133}Xe , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{124}I , ^{76}Br , ^{82}Rb , ^{89}Zr y ^{68}Ga .

En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente descripción se conjugan o se fusionan recombinantemente, p. ej., con una molécula de diagnóstico.

Tal diagnóstico y detección puede lograrse, por ejemplo, mediante el acoplamiento del anticuerpo a sustancias detectables que incluyen, pero no se limitan a, diversas enzimas, tales como, pero sin limitarse a, peroxidasa de rábano, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa o acetilcolinesterasa; grupos prostéticos, tales como, pero sin limitarse a, estreptavidina/biotina o avidina/biotina; materiales fluorescentes, tales como, pero sin limitarse a, umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, fluoresceína de diclorotriazinilamina, cloruro de dansilo o ficoeritrina; materiales luminiscentes, tales como, pero sin limitarse a, luminol; materiales bioluminiscentes, tales como, pero no se limitan a, luciferasa, luciferina o aequorina; material quimioluminiscente, tal como un isótopo radioactivo emisor de Acy^{225} , emisor de Auger, emisor de β , emisor de alfa u emisor de positrón. Los isótopos radiactivos ilustrativos incluyen ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{19}F , ^{55}Co , ^{57}Co , ^{60}Co , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{72}As , ^{75}Br , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Sr , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{115}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{226}Ra , ^{225}Ac y ^{227}Ac .

El enlazador puede ser un “enlazador escindible” que facilita la liberación del agente conjugado en la célula, pero enlazadores no escindibles también se contemplan en la presente descripción. Los enlazadores para usar en los conjugados de la presente descripción incluyen, sin limitación, enlazadores lábiles a ácidos (p. ej., enlazadores de hidrazona), enlazadores que contienen disulfuro, enlazadores sensibles a la peptidasa (p. ej., enlazadores peptídicos que comprenden aminoácidos, por ejemplo, valina y/o citrulina tal como citrulina-valina o fenilalanina-lisina), enlazadores fotolábiles, enlazadores de dimetilo (ver, p. ej., Chari et al., 1992, Cancer Res. 52:127-31; y la patente de los EE. UU. núm. 5.208.020), enlazadores de tioéter,

o enlazadores hidrófilos diseñados para evadir la resistencia mediada por el transportador multifármaco (ver, p. ej., Kovtun et al., 2010, Cancer Res. 70:2528-37).

Los conjugados del anticuerpo y el agente pueden elaborarse usando una variedad de agentes de acoplamiento de proteínas bifuncionales, tales como BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, sulfo-EMCS, sulfo-GMBS, sulfo-KMUS, sulfo-MBS, sulfo-SIAB, sulfo-SMCC, sulfo-SMPB y SVSB (benzoato de succinimidil-(4-vinilsulfona)). La presente descripción contempla, además, que los conjugados de anticuerpos y agentes pueden prepararse mediante cualquier método adecuado como se describe en la técnica (ver, p. ej., Bioconjugate Techniques (Hermanson ed., 2.^a ed. 2008)).

Las estrategias de conjugación convencionales para anticuerpos y agentes se han basado en las químicas de conjugación aleatoria que involucran el grupo ϵ -amino de residuos de Lys o el grupo tiol de residuos de Cys, lo que resulta en conjugados heterogéneos. Las técnicas recientemente desarrolladas permiten la conjugación específica de sitio con anticuerpos, lo que resulta en la carga homogénea y evita la subpoblaciones conjugadas con una unión al antígeno alterada o la farmacocinética. Estas incluyen la ingeniería de “tiomabs”, que comprende sustituciones de cisteína en posiciones en las cadenas pesada y ligera que proporcionan grupos tiol reactivos y no interrumpen el plegamiento y ensamblaje de la inmunoglobulina ni alteran la unión al antígeno (ver, p. ej., Junutula et al., 2008, J. Immunol. Meth. 332: 41-52; y Junutula et al., 2008, Nature Biotechnol. 26:925-32). En otro método, la selenocisteína se inserta cotranslacionalmente en una secuencia de anticuerpos mediante la recodificación del codón de terminación UGA desde la terminación hasta la inserción de selenocisteína, lo

que permite la conjugación covalente específica de sitio en el grupo selenol nucleofílico de selenocisteína en presencia de los demás aminoácidos naturales (ver, p. ej., Hofer et al., 2008, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105:12451-56; y Hofer et al., 2009, Biochemistry 48(50):12047-57).

5.3.1. Métodos para elaborar una proteína fusionada genéticamente

En varias modalidades, el anticuerpo de dominio único se fusiona genéticamente al agente. La fusión genética puede lograrse al colocar un enlazador (p. ej., un polipéptido) entre el anticuerpo de dominio único y el agente. El enlazador puede ser un enlazador flexible que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en EPKTPKPQPQQLQPQNPPTTESKSPK (sec. con núm. de ident.: 130), (EAAAK) n (sec. con núm. de ident.: 147), (GGGGS) n (sec. con núm. de ident.: 148), (GGGGS) n (sec. con núm. de ident.: 149), en donde n es un entero de 1 a 20;

En varias modalidades, el anticuerpo de dominio único se conjuga genéticamente con una molécula terapéutica, con una región bisagra que enlaza el anticuerpo de dominio único con la molécula terapéutica. La región bisagra puede ser un enlazador flexible que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en EPKTPKPQPQQLQPQNPPTTESKSPK (sec. con núm. de ident.: 130), (EAAAK) n (sec. con núm. de ident.: 147), (GGGGS) n (sec. con núm. de ident.: 148) y (GGGGS) n (sec. con núm. de ident.: 149), en donde n es un entero de 1 a 20. En algunas modalidades, la región bisagra comprende la secuencia EPKTPKPQPQQLQPQNPPTTESKSPK (sec. con núm. de ident.: 130), o comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 50, al menos 55, al menos 60, al menos 65, al menos 70, al menos 75, al menos 80, al menos 85, al menos 90, al

menos 95, al menos 98 o al menos 99 % de identidad de secuencia con EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (sec. con núm. de ident.: 130). En algunas modalidades, la región bisagra comprende la secuencia EPKSCDKTHTCPPCP (sec. con núm. de ident.: 150), o comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 50, al menos 55, al menos 60, al menos 65, al menos 70, al menos 75, al menos 80, al menos 85, al menos 90, al menos 95, al menos 98 o al menos 99 %, de identidad de secuencia con EPKSCDKTHTCPPCP (sec. con núm. de ident.: 150). En algunas modalidades, la región bisagra comprende la secuencia ERKCCVECPSCP (sec. con núm. de ident.: 151), o comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 50, al menos 55, al menos 60, al menos 65, al menos 70, al menos 75, al menos 80, al menos 85, al menos 90, al menos 95, al menos 98 o al menos 99 %, de identidad de secuencia con ERKCCVECPSCP (sec. con núm. de ident.: 151). En algunas modalidades, la región bisagra comprende la secuencia ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)₃ (sec. con núm. de ident.: 152), o comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 50, al menos 55, al menos 60, al menos 65, al menos 70, al menos 75, al menos 80, al menos 85, al menos 90, al menos 95, al menos 98 o al menos 99 % de identidad de secuencia con ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)₃ (sec. con núm. de ident.: 152). En algunas modalidades, la región bisagra comprende la secuencia ESKYGPPCPSCP (sec. con núm. de ident.: 153), o comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 50, al menos 55, al menos 60, al menos 65, al menos 70, al menos 75, al menos 80, al menos 85, al menos 90, al menos 95, al menos 98 o al menos 99 %, de identidad de secuencia con ESKYGPPCPSCP (sec. con núm. de ident.: 153).

En la presente descripción, también se proporcionan métodos para elaborar diversas proteínas de fusión proporcionadas en la presente descripción. En una modalidad específica, la proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se expresa de manera recombinante.

La expresión recombinante de una proteína de fusión proporcionada en la presente descripción puede requerir la construcción de un vector de expresión que contenga un polinucleótido que codifica la proteína o un fragmento de esta. Una vez que se ha obtenido un polinucleótido que codifica una proteína proporcionada en la presente descripción o un fragmento de esta, el vector para la producción de la molécula puede producirse mediante la tecnología de ADN recombinante usando técnicas muy conocidas en la técnica. Por lo tanto, en la presente descripción se describen métodos para preparar una proteína al expresar un polinucleótido que contiene una secuencia de nucleótidos codificante. Los métodos conocidos por los expertos en la técnica pueden usarse para construir vectores de expresión que contienen secuencias codificantes y señales apropiadas de control transcripcional y traduccional. Estos métodos incluyen, por ejemplo, técnicas de ADN recombinante *in vitro*, técnicas sintéticas y recombinación genética *in vivo*. También se proporcionan vectores replicables que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína de fusión proporcionada en la presente descripción, o un fragmento de esta, o una CDR, enlazada operativamente a un promotor.

El vector de expresión puede transferirse a una célula huésped mediante técnicas convencionales, y las células transfectadas se cultivan, después, mediante técnicas convencionales para producir una proteína de fusión proporcionada en la presente descripción. Por lo tanto, en la presente descripción también se

proporcionan células huésped que contienen un polinucleótido que codifica una proteína de fusión proporcionada en la presente descripción, o fragmentos de esta, enlazada operativamente a un promotor heterólogo.

Puede usarse una variedad de sistemas de vectores de expresión del huésped para expresar la proteína de fusión proporcionada en la presente descripción (ver, *p. ej.*, la patente de los EE. UU. núm. 5.807.715). Tales sistemas de expresión del huésped representan vehículos mediante los cuales las secuencias de codificación de interés pueden producirse y, posteriormente, purificarse; pero también representan células que, cuando se transforman o transfectan con las secuencias de codificación de nucleótidos apropiadas, expresan una proteína de fusión proporcionada en la presente descripción *in situ*. Estas incluyen, pero no se limitan a, microorganismos tales como bacterias (*p. ej.*, *E. coli* y *B. subtilis*) transformadas con vectores de expresión de ADN de bacteriófagos recombinante, ADN de plásmidos o ADN de cósmidos que contienen secuencias codificantes; levadura (*p. ej.*, *Saccharomyces Pichia*) transformada con vectores de expresión de levadura recombinante que contienen secuencias codificantes; sistemas de células de insectos infectados con vectores de expresión de virus recombinante (*p. ej.*, baculovirus) que contienen secuencias codificantes; sistemas de célula vegetal infectada con vectores de expresión de virus recombinante (*p. ej.*, virus mosaico de la coliflor, CaMV, virus mosaico del tabaco, TMV) o transformada con vectores de expresión de plásmidos recombinantes (*p. ej.*, plásmido Ti) que contienen secuencias codificantes; o sistemas de célula de mamíferos (*p. ej.*, células COS, CHO, BHK, 293, NS0 y 3T3) que albergan constructos de expresión recombinantes que contienen promotores derivados del genoma de células de

mamíferos (*p. ej.*, promotor de metalotioneína) o de virus de mamíferos (*p. ej.*, el promotor tardío de adenovirus; el promotor del virus vaccinia 7,5 K). Las células bacterianas tales como *Escherichia coli*, o células eucariotas, especialmente para la expresión de la molécula de anticuerpo recombinante completa, pueden usarse para la expresión de una proteína de fusión recombinante. Por ejemplo, las células de mamíferos tales como las células ováricas de hámster chino (CHO), en conjugación con un vector tal como el elemento promotor de gen temprano intermedio principal del citomegalovirus humano, son un eficaz sistema de expresión para anticuerpos o variantes de estos (Foecking *et al.*, 1986, *Gene* 45:101; y Cockett *et al.*, 1990, *Bio/Technology* 8:2). En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan proteínas de fusión producidas en células de CHO. En una modalidad específica, la expresión de secuencias de nucleótidos que codifican las proteínas de fusión proporcionadas en la presente descripción está regulada por un promotor constitutivo, promotor inducible o promotor específico de tejido.

En sistemas bacterianos, un número de vectores de expresión puede seleccionarse ventajosamente dependiendo del uso previsto para la proteína de fusión que se expresa. Por ejemplo, cuando una gran cantidad de tal proteína de fusión se producirá, para la generación de composiciones farmacéuticas de una proteína de fusión, pueden ser deseables los vectores que dirigen la expresión de altos niveles de productos de proteína de fusión que se purifican fácilmente. Tales vectores incluyen, pero no se limitan a, el vector de expresión de *E. coli* pUR278 (Ruther *et al.*, 1983, *EMBO* 12:1791), en el cual la secuencia codificante puede ligarse individualmente en el vector en el marco con la región codificante Z de manera que se produce una proteína de fusión; vectores pIN (Inouye &

Inouye, 1985, Nucleic Acids Res. 13:3101-3109; Van Heeke & Schuster, 1989, J. Biol. Chem. 24:5503-5509); y lo similar. Los vectores pGEX también pueden usarse para expresar polipéptidos extraños como proteínas de fusión con glutatión 5-transferasa (GST). Generalmente, tales proteínas de fusión son solubles y pueden purificarse fácilmente a partir de las células lisadas por adsorción y unión a una matriz de perlas de glutatión agarosa, seguida de elución en presencia de glutatión libre. Los vectores pGEX se diseñan para incluir sitios de escisión de proteasa de trombina o factor Xa de manera que el producto génico objetivo clonado puede liberarse de la entidad GST.

En un sistema de insectos, el virus de la polihedrosis nuclear *Autographa californica* (AcNPV) se usa como un vector para expresar genes extraños. El virus crece en las célula de *Spodoptera frugiperda*. La secuencia codificante puede clonarse individualmente en regiones no esenciales (por ejemplo, el gen de la polihedrina) del virus y colocarse bajo el control de un promotor de AcNPV (por ejemplo, el promotor de la polihedrina).

En las células huésped de mamíferos, pueden usarse varios sistemas de expresión de base viral. En los casos en que se usa un adenovirus como un vector de expresión, la secuencia codificante de interés puede estar ligada a un complejo de control de transcripción/traducción de adenovirus, *p. ej.*, el promotor tardío y la secuencia líder tripartita. Después, este gen quimérico puede insertarse en el genoma de adenovirus por recombinación *in vitro* o *in vivo*. La inserción en una región no esencial del genoma viral (*p. ej.*, región EI o E3) resultará en un virus recombinante que es viable y capaz de expresar la proteína de fusión en huéspedes infectados (*p. ej.*, ver Logan & Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 355-359). Las señales de iniciación específicas podrían también ser

necesarias para la traducción eficaz de las secuencias codificantes insertadas. Estas señales incluyen el codón de iniciación ATG y las secuencias adyacentes. Además, el codón de iniciación debe estar en fase con el marco de lectura de la secuencia codificante deseada para garantizar la traducción de todo el inserto. Estas señales de control de traducción exógena y los codones de iniciación pueden ser de una variedad de orígenes, tanto naturales como sintéticos. La eficacia de expresión puede potenciarse mediante la inclusión de elementos potenciadores de transcripción apropiados, terminadores de transcripción, *etc.* (*ver, p. ej., Bittner et al., 1987, Methods in Enzymol. 153:51-544*).

Además, puede elegirse una cepa de células huésped que modula la expresión de las secuencias insertadas, o modifica y procesa el producto génico en la forma específica deseada. Tales modificaciones (*p. ej., glicosilación*) y procesamiento (*p. ej., escisión*) de productos proteicos pueden ser importantes para la función de la proteína. Las diferentes células huésped tienen mecanismos característicos y específicos para el procesamiento y modificación posterior a la traducción de proteínas y productos génicos. Las líneas celulares o sistemas huésped apropiados pueden seleccionarse para garantizar la modificación y procesamiento correctos de la proteína extraña expresada. Con este fin, pueden usarse las células huésped eucariotas que poseen la maquinaria celular para el procesamiento adecuado del transcrito, glicosilación y fosforilación primarios del producto génico. Tales células huésped de mamífero incluyen, pero no se limitan a, células CHO, VERY, BHK, Hela, COS, MDCK, 293, 3T3, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT2O y T47D, NS0 (una línea celular de mieloma murino que no produce endógenamente ninguna cadena de inmunoglobulina), CRL7O3O y HsS78Bst.

Para la producción a largo plazo y de alto rendimiento de proteínas recombinantes, puede usarse la expresión estable. Por ejemplo, las líneas celulares que expresan de manera estable las proteínas de fusión pueden modificarse. En lugar de usar vectores de expresión que contengan orígenes virales de replicación, las células huésped pueden transformarse con ADN controlado por elementos de control de expresión apropiados (*p. ej.*, promotor, potenciador, secuencias, terminadores de transcripción, sitios de poliadenilación, *etc.*), y un marcador seleccionable. Después de la introducción del ADN extraño, las células diseñadas pueden dejarse crecer en un medio enriquecido durante 1-2 días y, después, cambiarse a un medio selectivo. El marcador seleccionable en el plásmido recombinante confiere resistencia a la selección y permite que las células integren de manera estable el plásmido en sus cromosomas y crezcan para formar focos que, a su vez, puedan clonarse y expandirse en las líneas celulares. Este método puede usarse ventajosamente para diseñar líneas celulares que expresan la proteína de fusión. Tales líneas celulares diseñadas pueden ser particularmente útiles en la selección y evaluación de composiciones que interactúan directa o indirectamente con la molécula de unión.

Pueden usarse varios sistemas de selección, que incluyen pero no se limita a, la timidina quinasa del virus de herpes simplex (Wigler *et al.*, 1977, Cell 11:223), hipoxantinaguanina fosforibosiltransferasa (Szybalska & Szybalski, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48:202), y los genes de adenina fosforibosiltransferasa (Lowy *et al.*, 1980, Cell 22:8-17) pueden emplearse en células tk-, hgp^{rt}- o ap^{rt}, respectivamente. Además, la resistencia antimetabolito puede usarse como la base de selección para los siguientes genes: *dhfr*, que confiere resistencia al metotrexato (Wigler *et al.*, 1980, Natl. Acad. Sci.

USA 77:357; O'Hare *et al.*, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1527); *gpt*, que confiere resistencia al ácido micofenólico (Mulligan & Berg, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2072); neo, que confiere resistencia al aminoglicosida G-418 (Wu y Wu, 1991, Biotherapy 3:87-95; Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596; Mulligan, 1993, Science 260:926-932; y Morgan y Anderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217; Mayo, 1993, TIB TECH 11(5):155-2 15); e *hygro*, que confiere resistencia a la higromicina (Santerre *et al.*, 1984, Gene 30:147). Los métodos comúnmente conocidos en la técnica de la tecnología de ADN recombinante pueden aplicarse rutinariamente para seleccionar el clon recombinante deseado, y tales métodos se describen, por ejemplo, en Ausubel *et al.* (editores), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993); Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990); y en los capítulos 12 y 13, Dracopoli *et al.* (eds.), Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994); Colberre-Garapin *et al.*, 1981, J. Mol. Biol. 150:1, que se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

El nivel de expresión de una proteína de fusión puede aumentarse por amplificación del vector (para una revisión, ver Bebbington y Hentschel, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Vol. 3 (Academic Press, New York, 1987)). Cuando un marcador en el sistema de vectores que expresa una proteína de fusión es amplificable, el aumento en el nivel del inhibidor presente en el cultivo de células huésped hará aumentar el número de copias del gen marcador. Dado que la región amplificada se asocia con el gen de la proteína de fusión, la producción de la proteína de fusión también aumentará (Crouse *et al.*, 1983, Mol. Cell. Biol. 3:257).

La célula huésped puede cotransfectarse con múltiples vectores de expresión proporcionados en la presente descripción. Los vectores pueden contener marcadores seleccionables idénticos que permiten la expresión igual de los respectivos polipéptidos codificantes. Alternativamente, puede usarse un vector único que codifica y es capaz de expresar múltiples polipéptidos. Las secuencias codificantes pueden comprender ADNc o ADN genómico.

Una vez que una proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se ha producido por expresión recombinante, puede purificarse mediante cualquier método conocido en la técnica para la purificación de un polipéptido (*p. ej.*, una molécula de inmunoglobulina), por ejemplo, mediante cromatografía (*p. ej.*, intercambio de iones, afinidad, particularmente por afinidad para el antígeno específico después de la proteína A, cromatografía de columna por tamaño y cromatografía por afinidad KappaSelect), centrifugación, solubilidad diferencial, o mediante cualquier otra técnica estándar para la purificación de proteínas. Además, las moléculas de proteína de fusión proporcionadas en la presente descripción pueden fusionarse con las secuencias de polipéptidos heterólogos descritas en la presente descripción o, de cualquier otra manera, conocidas en la técnica para facilitar la purificación.

5.4. Polinucleótidos

En ciertas modalidades, la descripción proporciona polinucleótidos que codifican los anticuerpos de dominio único que se unen al plgR y proteínas de fusión que comprenden los anticuerpos de dominio único que se unen al plgR descrito en la presente descripción. Los polinucleótidos de la descripción pueden estar en la forma de ARN o en la forma de ADN. El ADN incluye ADNc, ADN genómico y ADN sintético; puede ser

bicatenario o monocatenario, y si es monocatenario puede ser la cadena codificante o la cadena no codificante (antisentido). En algunas modalidades, el polinucleótido está en la forma de ADNc. En algunas modalidades, el polinucleótido es un polinucleótido sintético.

En modalidades ilustrativas, la molécula de ácido nucleico proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia que codifica el anticuerpo de dominio único que tiene la secuencia de:

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGR
GTYRYYYADSVKGRSTISRDNANKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGGMD
YWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 93),

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGR
GTYRYYYADSVKGRSTISRDNANKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEY
ATWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 94),

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGIT
HYAESVKGRFTISRDNANKNTVYLMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGT
QVTVSS (sec. con núm. de ident.: 95),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFDRIAT
TTIATSVKGRFAITRDNANKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS
(sec. con núm. de ident.: 96),

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWNGG
TTYADSVKGRFTISRDNANKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVT
VSS (sec. con núm. de ident.: 97),

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAFISGGG
TTTYADSVKGRFTISRDNANKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCNHPLTSRWGQGTQVTVS

S (sec. con núm. de ident.: 98),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRDLVARITGGGST
HYAESVKGRFTISRDNANTVYLQMNSLEPEDTAVYYCASMVNPIITAWGTIGVREIPD
YDYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 99),

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGG
STTYADPVKGRFTISRDNANTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGYWGQGTQVTVSS
(sec. con núm. de ident.: 100),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGS
SAGYGDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQV
TVSS (sec. con núm. de ident.: 101),

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSGG
RTLYADSVKGRFTISRDNANTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPADSP
AGYDYWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 102), o

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSTFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWN
GGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDETAVYYCAAARYYVSGTYFPAN
YWGQGTQVTVSS (sec. con núm. de ident.: 103).

En modalidades ilustrativas, la molécula de ácido nucleico comprende la
secuencia de:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGCTCTCTGA
AACTCGCCTGTGCAGCACCTGGACTTACCTTCAGTTCGTATCGCATGGGCTGGTTCC
GCCAGGCTCCAGGGCAGGAGCGTGAGTTTGTAGCAGCTATTGATTGGAATGGTCGT
GGCACATATTATCGATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACCATTTCAGA
GACAACGCCAAGAACACGATGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAACCTGAGGACACG

GCCGTTTATTACTGTGCAGCAGGTTTCGATCGACCTTAAGTGGTACGGCGGCATGGAC
TACTGGGGCNANGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA (sec. con núm. de ident.: 133),
GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGCTCTCTGA
AACTCGCCTGTGCAGCACCTGGACTTACCTTCAGTTCGTATCGCATGGGCTGGTTCC
GCCAGGCTCCAGGGCAGGAGCGTGAGTTTGTAGCAGCTATTGATTGGAATGGTCGT
GGCACATATTATCGATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACCATTTCAGA
GACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAACCTGAGGACAC
GGCCGTTTATTACTGTGCAGCTACTACGGTATTAAGTACCCTAGGGTTCTTAATGAG
TATGCCACATGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA(sec. con núm. de
ident.: 134),

CAGTTGCAGCTCGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAAGCATCTTCAGTATCAATGTTATGGGCTGGTACC
GCCAGGCTCCAGGGAAGCAGCGCGAGTTGGTCGCACGTATTAATGGAGGTGGCATT
ACACACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAA
GAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAACCTGAGGACACAGCCGCATATTA
CTGTAAGGCAGATGTGTTTCGGTAGTAGCGGGTACGTAGAAACCTACTGGGGCCAGG
GGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA (sec. con núm. de ident.: 135),

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGCTCTCTGA
GACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAACCTCCGTGAGTAGCAATGCCATGGGTTGGTACC
GCCAGGCTCCAGGGAAGCAGCGCGAGTGGGTCTGATTTATTGATCGTATTGCTACC
ACGACGATTGCAACCTCCGTGAAGGGCCGATTGCGCATCACCAGAGACAACGCCAA
GAACACGGTGTATCTCCAAATGAGCGGCCTGAAACCTGAGGACACAGCCGTCTATTA
CTGTAATCATCCATTGACCGCTCGGTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCT

CA (sec. con núm. de ident.: 136),

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGCTCTCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACGCACCTTCAGTAGCTATGCCATGGGCTGGTTCC
GCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCGTGAGTTTGTAGCAGCTATTACCTGGAATGGTGGT
ACCACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC
AAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAACCTGAGGACACGGCCGTTTAT
TACTGTGCAGCAGACCCATTCAACCAAGGCTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCAC
CGTCTCCTCA (sec. con núm. de ident.: 137),

GAGGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGA
GACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAGCTCCGTCAGTAGCGATGCCATGGGTTGGTACC
GCCAGGCTCCAGGGAATCAGCGCGCGTGGGTCGCATTTATTTCTGGTGGTGGTACC
ACAACCTATGCAGACTCCGTTAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACACCAAG
AACACGGTGTATCTCCACATGAACAGCCTGAAACCTGAAGACACAGCCGTCTATTAC
TGTAATCATCCATTGACGTCTCGGTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTC
A (sec. con núm. de ident.: 138),

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGA
GACTCGCCTGTGTAGCCTCTAGAAGCATCGGCAGTATCAATGTTATGGGCTGGTACC
GCCAGGCTCCAGGGAAGCAGCGCGACTTGGTCGCACGTATTACTGGAGGTGGCAGT
ACACACTACGCAGAGTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAA
GAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGGAACCTGAGGACACGGCCGTTTATTA
CTGTGCGTCAATGGTAAACCCTATCATTACGGCTTGGGGTACGATTGGTGTGCGCGA
GATTCCCGACTATGACTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA (sec.
con núm. de ident.: 139),

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCACCCGCTATGCCATGGGCTGGTTCC
GCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCGATCGTTTGTAGCAGCTATTAGCTGGAGTGGTAGT
AGCGCAGGCTATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGC
CAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTAAACCTGAGGACACGGCCGTTTA
TACTGTGCAGCAGACCCATTCAACCAAGGCTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCA
CCGTCTCCTCA (sec. con núm. de ident.: 140),

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACGCACCTTCACTACCTATCGCATGGGCTGGTTCC
GCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCGAGAGTTTGTAGCAGCTATTGCTGGAGTGGTGGT
CGCACATTGTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC
AAGAACACAGCGTATCTGCAAATGAACAACCTGAGACCTGAGGACACGGCCGTTTAT
TACTGTGCAGCAGATCTAGCCGAGTATAGTGGTACTTACTCCAGCCCTGCGGACTCC
CCCGCTGGGTATGACTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA (sec.
con núm. de ident.: 141), o

CAGGTGCAGCTGGTCGAAACTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGACTCTCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACGCACCCTCAGCTTCAACACCTATGCCATGGGCT
GGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCGTGAATTTGTAGCCTCTATTACCTGGAATG
GTGGAAGCACAAGCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCACCAGAGAC
AACGCCAAGAACACGGCTACTCTGCGAATGAATAGCCTGCAGCCCGACGACACGGC
CGTGTATTACTGTGCAGCAGCCCGATACTATGTGAGTGGTACTTACTTCCCCGCGAA
TACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA (sec. con núm. de ident.: 142).

Además, se proporcionan vectores que comprenden las moléculas de ácido nucleico descritas en la presente descripción. En una modalidad, las moléculas de ácido nucleico pueden incorporarse en un vector de expresión recombinante. La presente descripción proporciona vectores de expresión recombinantes que comprenden cualquiera de los ácidos nucleicos de la descripción. Como se usa en la presente descripción, el término “vector de expresión recombinante” significa un constructo de oligonucleótidos o polinucleótidos modificado genéticamente que permite la expresión de un ARNm, proteína, polipéptido o péptido mediante una célula huésped, cuando el constructo comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el ARNm, proteína, polipéptido o péptido, y el vector entra en contacto con la célula bajo condiciones suficientes para que el ARNm, proteína, polipéptido o péptido se exprese dentro de la célula. Los vectores descritos en la presente descripción no son de origen natural como un todo; sin embargo, partes de los vectores pueden ser de origen natural. Los vectores de expresión recombinantes descritos pueden comprender cualquier tipo de nucleótidos, que incluyen, pero no se limitan a, ADN y ARN, que pueden ser monocatenarios o bicatenarios, sintetizados u obtenidos en parte de fuentes naturales, y que pueden contener nucleótidos naturales, no naturales o alterados. Los vectores de expresión recombinantes pueden comprender enlaces internucleótidos de origen natural o de origen artificial, o ambos tipos de enlaces. Los enlaces de nucleótidos o internucleótidos de origen artificial o alterados no impiden la transcripción o replicación del vector.

En una modalidad, el vector de expresión recombinante de la descripción puede ser cualquier vector de expresión recombinante adecuado, y puede usarse para transformar o transfectar cualquier huésped adecuado. Los vectores adecuados incluyen

los diseñados para propagación y expansión o para expresión o ambos, tales como plásmidos y virus. El vector puede seleccionarse del grupo que consiste en la serie pUC (Fermentas Life Sciences, Glen Burnie, Md.), la serie pBluescript (Stratagene, LaJolla, Calif.), la serie pET (Novagen, Madison, Wis.), la serie pGEX (Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden) y la serie pEX (Clontech, Palo Alto, Calif.). Pueden usarse vectores bacteriófagos, tales como λ GT10, λ GT11, λ EMBL4, y λ NM1149, λ ZapII (Stratagene). Los ejemplos de vectores de expresión vegetal incluyen pBI01, pBI01.2, pBI121, pBI101.3 y pBIN19 (Clontech). Los ejemplos de vectores de expresión animal incluyen pEUK-CI, pMAM y pMAMneo (Clontech). El vector de expresión recombinante puede ser un vector viral, p. ej., un vector retroviral, p. ej., un vector retroviral gamma.

En una modalidad, los vectores de expresión recombinantes se preparan mediante técnicas de ADN recombinante estándar descritas en, por ejemplo, Sambrook et al., supra, and Ausubel et al., supra. Los constructos de vectores de expresión, que son circulares o lineales, pueden prepararse para contener un sistema de replicación funcional en una célula huésped procariota o eucariota. Los sistemas de replicación pueden derivarse, p. ej., de ColE1, SV40, plásmido de 2 μ , λ , virus del papiloma bovino, y lo similar.

El vector de expresión recombinante puede comprender secuencias reguladoras, tales como codones de iniciación y terminación de transcripción y traslación, que son específicas para el tipo de huésped (p. ej., bacteria, planta, hongo o animal) en el cual se va a introducir el vector, según corresponda, y tomando y teniendo en cuenta si el vector se basa en ADN o ARN.

El vector de expresión recombinante puede incluir uno o más genes marcadores, que permiten la selección de huéspedes transformados o transfectados. Los genes marcadores incluyen resistencia biocida, p. ej., resistencia a antibióticos, metales pesados, etc., complementación en un huésped auxotrófico para proporcionar prototofia, y lo similar. Los genes marcadores adecuados para los vectores de expresión descritos incluyen, por ejemplo, genes de resistencia a la neomicina/G418, genes de resistencia al histidinol X, genes de resistencia al histidinol, genes de resistencia a la tetraciclina y genes de resistencia a la ampicilina.

El vector de expresión recombinante puede comprender un promotor nativo o normativo enlazado operativamente a la secuencia de nucleótidos de la descripción. La selección de promotores, p. ej., fuertes, débiles, específicos del tejido, inducibles y específicos del desarrollo, está dentro de la experiencia del experto. Similarmente, la combinación de una secuencia de nucleótidos con un promotor también está dentro de la experiencia del experto. El promotor puede ser un promotor no viral o un promotor viral, p. ej., un promotor de citomegalovirus (CMV), un promotor de RSV, un promotor de SV40, o un promotor descubierto en la repetición del terminal largo del virus de células madre de murinos.

Los vectores de expresión recombinantes se pueden diseñar ya sea para expresión transitoria, para expresión estable o para ambas. Además, los vectores de expresión recombinantes pueden crearse para expresión constitutiva o para expresión inducible.

Además, los vectores de expresión recombinantes pueden crearse para incluir un gen suicida. Como se usa en la presente descripción, “gen suicida” se

refiere a un gen que hace que la célula que expresa el gen suicida muera. El gen suicida puede ser un gen que confiere sensibilidad a un agente, p. ej., un fármaco, tras la célula en la que se expresa el gen, y hace que la célula muera cuando la célula entra en contacto con o se expone al agente. Los genes suicidas se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, el gen timidina quinasa (TK) del Virus del Herpes simple (HSV), citosina desaminasa, purina-nucleósido fosforilasa y nitroreductasa.

La presente descripción se refiere, además, a las variantes de los polinucleótidos descritos en la presente descripción, en donde la variante codifica, por ejemplo, fragmentos, análogos y/o derivados del anticuerpo de dominio único que se une al pIgR de la descripción. En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un polinucleótido que comprende un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 80 % idéntica, al menos aproximadamente 85 % idéntica, al menos aproximadamente 90 % idéntica, al menos aproximadamente 95 % idéntica y, en algunas modalidades, al menos aproximadamente 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a un polinucleótido que codifica el anticuerpo de dominio único que se une al pIgR de la descripción.

Como se usa en la presente descripción, la frase “un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos al menos, por ejemplo, 95 % ‘idéntica’ a una secuencia de nucleótidos de referencia” significa que la secuencia de nucleótidos del polinucleótido es idéntica a la secuencia de referencia, con la excepción de que la secuencia de polinucleótidos puede incluir hasta cinco mutaciones puntuales por cada 100 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de referencia. En otras palabras, para obtener un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos al menos 95 %

idéntica a una secuencia de nucleótidos de referencia, hasta el 5 % de los nucleótidos en la secuencia de referencia puede eliminarse o sustituirse con otro nucleótido, o varios nucleótidos hasta el 5 % del total de nucleótidos en la secuencia de referencia puede insertarse en la secuencia de referencia. Estas mutaciones de la secuencia de referencia pueden ocurrir en las posiciones terminales 5' o 3' de la secuencia de nucleótidos de referencia o en cualquier lugar entre esas posiciones terminales, intercaladas ya sea individualmente entre nucleótidos en la secuencia de referencia o en uno o más grupos contiguos dentro de la secuencia de referencia.

Las variantes de polinucleótidos pueden contener alteraciones en las regiones codificantes, regiones no codificantes o ambas. En algunas modalidades, una variante de polinucleótido contiene alteraciones que producen sustituciones, adiciones o deleciones silenciosas, pero no altera las propiedades o actividades del polipéptido codificado. En algunas modalidades, una variante de polinucleótido comprende sustituciones silenciosas que resultan en ningún cambio a la secuencia de aminoácidos del polipéptido (debido a la degeneración del código genético). Las variantes de polinucleótidos pueden producirse por una variedad de razones, por ejemplo, para optimizar la expresión de codones para un huésped particular (es decir, cambiar codones en el ARNm humano con los preferidos por un huésped bacteriano tal como *E. coli*). En algunas modalidades, una variante de polinucleótido comprende al menos una mutación silenciosa en una región no codificante o codificante de la secuencia.

En algunas modalidades, una variante de polinucleótido se produce para modular o alterar la expresión (o niveles de expresión) del polipéptido codificado. En algunas modalidades, una variante de polinucleótido se produce para aumentar la

expresión del polipéptido codificado. En algunas modalidades, una variante de polinucleótido se produce para disminuir la expresión del polipéptido codificado. En algunas modalidades, una variante de polinucleótido tiene una mayor expresión del polipéptido codificado en comparación con una secuencia de polinucleótidos parental. En algunas modalidades, una variante de polinucleótido tiene una expresión reducida del polipéptido codificado en comparación con una secuencia de polinucleótidos parental.

En ciertas modalidades, se aísla un polinucleótido. En ciertas modalidades, un polinucleótido es sustancialmente puro.

También se proporcionan células huésped que comprenden las moléculas de ácido nucleico descritas en la presente descripción. La célula huésped puede ser cualquier célula que contiene un ácido nucleico heterólogo. El ácido nucleico heterólogo puede ser un vector (p. ej., un vector de expresión). Por ejemplo, una célula huésped puede ser una célula de cualquier organismo que es seleccionado, modificado, transformado, cultivado, usado o manipulado de cualquier manera, para la producción de una sustancia por la célula, por ejemplo, la expresión por la célula de un gen, una secuencia de ADN o ARN, una proteína o una enzima. Puede determinarse un huésped apropiado. Por ejemplo, la célula huésped puede seleccionarse con base en la cadena principal del vector y el resultado deseado. A manera de ejemplo, un plásmido o cósmido pueden introducirse en una célula huésped procariota para la replicación de diversos tipos de vectores. Las células bacterianas tales como, pero no se limitan a, DH5 α , JM109 y KCB, células competentes SURE® y células SOLOPACK Gold, pueden usarse como células huésped para la replicación y/o expresión de vectores. Además, las células

bacterianas, tales como E. coli LE392, podrían usarse como células huésped para virus de fagos. Las células eucariotas que pueden usarse como células huésped incluyen, pero no se limitan a, levaduras (*p. ej.*, YPH499, YPH500 y YPH501), insectos y mamíferos. Los ejemplos de células eucarióticas de mamíferos para la replicación y/o expresión de un vector incluyen, pero no se limitan a, HeLa, NIH3T3, Jurkat, 293, COS, Saos, PC12, SP2/0 (Colección Americana de Cultivos Celulares (ATCC), Manassas, VA, CRL-1581), NS0 (Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC), Salisbury, Wiltshire, UK, ECACC núm. 85110503), FO (ATCC CRL-1646) y líneas celulares murinas Ag653 (ATCC CRL-1580). Una línea celular de mieloma humano ilustrativa es la U266 (ATCC CRL-TIB-196). Otras líneas celulares útiles incluyen las derivadas de células de ovario de hámster chino (CHO), tales como CHO-K1SV (Lonza Biologics, Walkersville, MD), CHO-K1 (ATCC CRL-61) o DG44.

5.5. Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo de dominio único o una molécula terapéutica de la presente descripción. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo o molécula terapéutica proporcionados en la presente descripción y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad específica, el término “excipiente” también puede referirse a un diluyente, adyuvante (*p. ej.*, el adyuvante de Freund (completo o incompleto) o vehículo. Los excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite

de cacahuete, aceite de frijol de soya, aceite mineral, aceite de sésamo y lo similar. El agua es un excipiente ilustrativo. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también pueden emplearse como excipientes líquidos. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propilenglicol, etilenglicol, agua, etanol y lo similar. La composición, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes reguladores de pH. Estas composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y lo similar. Los ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA. Tales composiciones contendrán una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva de los anticuerpos o moléculas terapéuticas proporcionados en la presente descripción, tal como en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de excipiente para proporcionar la forma para la administración adecuada al paciente. La formulación debe adaptarse al modo de administración.

El anticuerpo de dominio único o molécula terapéutica proporcionados en la presente descripción pueden formularse en cualquier forma adecuada para el suministro a una célula/tejido objetivo, p. ej., como microcápsulas o macroemulsiones (Remington, *supra*; Park *et al.*, 2005, *Molecules* 10:146-61; Malik *et al.*, 2007, *Curr. Fármaco Deliv.* 4:141-51), como formulaciones de liberación sostenida (Putney y

Burke, 1998, Nature Biotechnol. 16:153-57), o en liposomas (Maclean *et al.*, 1997, Int. J. Oncol 11:325-32; Kontermann, 2006, Curr. Opin. Mol. Ther. 8:39-45).

El anticuerpo de dominio único o molécula terapéutica proporcionados en la presente descripción también pueden ser atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsula de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsula de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de suministro de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se describen, por ejemplo, en Remington, *supra*.

Se conocen diversas composiciones y sistemas de suministro, y pueden usarse con el anticuerpo de dominio único o molécula terapéutica proporcionados en la presente descripción, que incluyen, pero no se limitan a, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes con la capacidad de expresar el anticuerpo de dominio único o molécula terapéutica proporcionados en la presente descripción, construcción de un ácido nucleico como parte de un retroviral u otro vector, *etc.*

En algunas modalidades, el anticuerpo o molécula terapéutica proporcionados en la presente descripción se formulan en una composición farmacéutica adecuada para una administración menos invasiva o no invasiva. En una modalidad específica, el anticuerpo o molécula terapéutica proporcionados en la presente descripción se formulan en una composición farmacéutica adecuada para la administración oral. En una modalidad específica, el anticuerpo o molécula terapéutica proporcionados en la presente descripción

se formulan en una composición farmacéutica adecuada para la administración bucal. En una modalidad específica, el anticuerpo o molécula terapéutica proporcionados en la presente descripción se formulan en una composición farmacéutica adecuada para la administración por inhalación. En una modalidad específica, el anticuerpo o molécula terapéutica proporcionados en la presente descripción se formulan en una composición farmacéutica adecuada para la administración nasal. Las formas de dosificación ilustrativas no limitantes se describen en mayor detalle en las siguientes secciones.

5.5.1. Formas de dosificación oral:

En ciertas modalidades, los anticuerpos o moléculas terapéuticas proporcionados en la presente descripción se formulan en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía oral. La administración oral puede presentarse como formas de dosificación discretas, tales como, pero no se limitan a, tabletas (p. ej., tabletas masticables), comprimidos, cápsulas y líquidos (p. ej., jarabes con sabor). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse por métodos de farmacia muy conocidos por los expertos en la técnica. *Ver, generalmente, Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación oral típicas se preparan mediante la combinación de los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para usar en las formas de dosificación oral líquida o en aerosol incluyen, pero no se

limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para usar en las formas de dosificación oral sólidas (*p. ej.*, polvos, tabletas, cápsulas y comprimidos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes desintegrantes.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se usan excipientes sólidos. Si se desea, las tabletas pueden revestirse mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas. Tales formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia. Generalmente, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan al mezclar de manera uniforme e íntima los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos o ambos y, después, moldear el producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, una tableta puede prepararse por compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas pueden prepararse al comprimir en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tales como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosificación oral proporcionados en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, desintegrantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para usar en composiciones farmacéuticas y en formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de papa u otros almidones, gelatina, gomas naturales o

sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (p. ej., etilcelulosa, acetato de celulosa, calcio de carboximetilcelulosa, celulosa de carboximetil de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, metilcelulosa de hidroxipropilo (*p. ej.*, núms. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de estos.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de estos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio vendidos como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos de humedad anhidra o baja adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y almidón 1500 LM.

Los ejemplos de cargas adecuadas para usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (p. ej., gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de estos. El aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas está presente en la presente descripción, típicamente, en de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Los desintegrantes pueden usarse en las composiciones para proporcionar tabletas que se desintegran cuando se exponen a un medio acuoso. Las tabletas que contienen demasiado desintegrante pueden desintegrarse en el almacenamiento,

mientras que aquellas que contienen demasiado poco pueden no desintegrarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, una cantidad suficiente de desintegrante que no es demasiado ni demasiado poca para perjudicar la liberación de los ingredientes activos debe usarse para formar formas sólidas de dosificación por vía oral. La cantidad de desintegrante usado varía basado en el tipo de formulación y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de desintegrante.

Los desintegrantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato de almidón sódico, almidón de papa o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de estos.

Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de frijol de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de estos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice Syloid (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co. of Baltimore,

MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico comercializado por Cabot Co. of Boston, MA) y mezclas de estos. Los lubricantes se usan, típicamente, en una cantidad menor que aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o de las formas de dosificación en las que se incorporan.

5.5.2. Formas de dosificación tópica y a través de la mucosa

Las formas de dosificación tópica y a través de la mucosa proporcionadas en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, espray, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas para un experto en la técnica. Ver, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16.^a y 18.^a ediciones, Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4.^a ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). En algunas modalidades, las formas de dosificación a través de la mucosa proporcionadas en la presente descripción son adecuadas para la administración a la superficie mucosa oral (bucal) o a la superficie mucosa nasal de un sujeto.

Los excipientes adecuados (p. ej., portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación tópica y a través de la mucosa son muy conocidos para los expertos en la técnica farmacéutica, y dependen del tejido particular para el cual se aplica una determinada composición farmacéutica o forma de dosificación. Con ese hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de estos para

formar soluciones, emulsiones o geles, que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Los hidratantes o humectantes también pueden añadirse a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación, si se desea. Los ejemplos de tales ingredientes adicionales son muy conocidos en la técnica. Ver, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16.^a y 18.^a ediciones, Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también puede ajustarse para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. Similarmente, la polaridad de un portador de solvente, su resistencia iónica o tonicidad pueden ajustarse para mejorar el suministro. Los compuestos tales como estearatos también pueden añadirse a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar beneficiosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos a fin de mejorar el suministro. En este sentido, los estearatos pueden servir como un vehículo de lípido para la formulación, como un agente emulsionante o surfactante, y como un potenciador de suministro o agente potenciador de penetración. Diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos puede usarse para ajustar las propiedades de la composición resultante.

5.5.3. Formas de dosificación de liberación retardada

En otra modalidad, una composición farmacéutica puede proporcionarse como un sistema de liberación controlada o de liberación continua. En una modalidad, puede usarse una bomba para lograr la liberación sostenida o controlada (*ver, p. ej., Langer, más arriba; Sefton, 1987, Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201-40; Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507-16; y Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:569-74*). En otra modalidad, pueden usarse

materiales poliméricos para lograr una liberación controlada o sostenida de un agente terapéutico o profiláctico (*p. ej.*, una proteína de fusión como se describe en la presente descripción) o una composición proporcionada en la presente descripción (*ver, p. ej.*, Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger y Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61-126; Levy *et al.*, 1985, Science 228:190-92; During *et al.*, 1989, Ann. Neurol. 25:351-56; Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71:105-12; patentes de los EE. UU. núms. 5.679.377; 5.916.597; 5.912.015; 5.989.463; y 5.128.326; publicación PCT WO 99/15154 y WO 99/20253). Los ejemplos de polímeros usados en formulaciones de liberación sostenida incluyen, pero no se limitan a, poli (2-hidroxietil metacrilato), poli(metilmecacrilato), poli(ácido acrílico), poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(ácido metacrílico), poliglicólidos (PLG), polianhídridos, poli(N-vinilpirrolidona), poli(alcohol vinílico), poliacrilamida, poli(etilenglicol), poliláctidos (PLA), poli(lactida-co-glicólidos) (PLGA) y polioctoésteres. En una modalidad, el polímero usado en una formulación de liberación sostenida es inerte, libre de impurezas lixiviables, estable en almacenamiento, estéril y biodegradable.

En aun otra modalidad, un sistema de liberación controlada o sostenida puede colocarse en las proximidades de un tejido objetivo, por ejemplo, los pasajes nasales o pulmones; por lo tanto, se requiere solo una fracción de la dosis sistémica (*ver, p. ej.*, Goodson, Medical Applications of Controlled Release Vol. 2, 115-38 (1984)). Los sistemas de liberación controlada se describen, por ejemplo, en Langer, 1990, Science 249:1527-33. Cualquier técnica conocida para un experto en la técnica puede usarse para producir formulaciones de liberación sostenida que comprenden uno o más

agentes como se describe en la presente descripción (*ver, p. ej.*, la patente de los EE. UU. núm. 4.526.938, las publicaciones PCT. núms. WO 91/05548 y WO 96/20698, Ning *et al.*, 1996, *Radiotherapy & Oncology* 39:179-89; Song *et al.*, 1995, *PDA J. of Pharma. Sci. & Tech.* 50:372-97; Cleek *et al.*, 1997, *Pro. Int'l. Symp. Control: Rel. Bioact. Mater.* 24:853-54; y Lam *et al.*, 1997, *Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater.* 24:759-60).

5.6. Métodos y usos

Como demuestra la presente descripción, los anticuerpos de dominio único (*p. ej.*, dominios VHH) proporcionados en la presente descripción son útiles para transportar un agente desde una superficie apical de una célula que expresa el plgR a una superficie basolateral de la célula que expresa el plgR, y pueden suministrar el agente, *p. ej.*, a la circulación sistémica o lámina propia o tracto gastrointestinal de un sujeto, por medio de métodos tales como suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra

modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

Por lo tanto, en algunas modalidades, se proporciona en la presente descripción un método para suministrar desde una superficie apical de una célula que expresa el plgR a una superficie basolateral de la célula que expresa el plgR que comprende poner en contacto la célula que expresa el plgR con (i) un anticuerpo de dominio único que se une al plgR proporcionado en la presente descripción, o (ii) una molécula terapéutica que comprende un agente y el anticuerpo de dominio único. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad

específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un anticuerpo de dominio único que se une al plgR proporcionado en la presente descripción para usar en el suministro de un agente desde una superficie apical de una célula que expresa el plgR a una superficie basolateral de la célula que expresas el plgR, en donde el agente se conjuga con el anticuerpo de dominio único. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o

un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona el uso de un anticuerpo de dominio único que se une al plgR proporcionado en la presente descripción para suministrar un agente desde una superficie apical de una célula que expresa el plgR a una superficie basolateral de la célula que expresa el plgR, en donde el agente se conjuga con el anticuerpo de dominio único. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

En otras modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para transportar una molécula terapéutica a una superficie basolateral de la célula que expresa el plgR de un sujeto, que comprende administrar al sujeto la molécula terapéutica que comprende un agente y un dominio VHH. En algunas modalidades, la molécula terapéutica se administra al sujeto por la vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

En otras modalidades, en la presente descripción se proporciona un anticuerpo de dominio único para usarse en el transporte de una molécula terapéutica a una superficie

basolateral de la célula que expresa el pIgR de un sujeto, en donde la molécula terapéutica comprende un agente y el anticuerpo de dominio único. En algunas modalidades, la molécula terapéutica se administra al sujeto por la vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

En otras modalidades, en la presente descripción se proporciona el uso de un anticuerpo de dominio único para el transporte de una molécula terapéutica a una superficie basolateral de la célula que expresa el pIgR de un sujeto, en donde la molécula terapéutica comprende un agente y el anticuerpo de dominio único. En algunas

modalidades, la molécula terapéutica se administra al sujeto por la vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

En aún otras modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para transportar una molécula terapéutica a la circulación sistémica de un sujeto, que comprende administrar al sujeto la molécula terapéutica que comprende un agente y un anticuerpo de dominio único, en donde la molécula terapéutica se administra al sujeto por la vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por

inhalación. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

En aún otras modalidades, en la presente descripción se proporciona un anticuerpo de dominio único para usarse en el transporte de una molécula terapéutica a la circulación sistémica de un sujeto, en donde la molécula terapéutica comprende el anticuerpo de dominio único y un agente, y en donde la molécula terapéutica se administra al sujeto por la vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de

dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

En aún otras modalidades, en la presente descripción se proporciona el uso de VHH para transportar una molécula terapéutica a la circulación sistémica de un sujeto, en donde la molécula terapéutica comprende el anticuerpo de dominio único y un agente, y en donde la molécula terapéutica se administra al sujeto por vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación.

En aún otras modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para transportar una molécula terapéutica a la lámina propia o tracto gastrointestinal de un sujeto, que comprende administrar al sujeto la molécula terapéutica comprende un agente y un anticuerpo de dominio único, en donde la molécula terapéutica se administra

al sujeto por vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

En aún otras modalidades, en la presente descripción se proporciona un anticuerpo de dominio único para usarse en el transporte de una molécula terapéutica a la lámina propia o tracto gastrointestinal de un sujeto, en donde la molécula terapéutica comprende un agente y el anticuerpo de dominio único, y en donde la molécula terapéutica se administra al sujeto por vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es

VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

En aún otras modalidades, en la presente descripción se proporciona el uso de un anticuerpo de dominio único para el transporte de una molécula terapéutica a la lámina propia o tracto gastrointestinal de un sujeto, en donde la molécula terapéutica comprende un agente y el anticuerpo de dominio único, y en donde la molécula terapéutica se administra al sujeto por vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En

otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

En algunas modalidades de los diversos métodos y usos proporcionados en la presente descripción, el agente terapéutico se transporta desde una superficie apical de una célula que expresa el plgR a una superficie basolateral de la célula que expresa el plgR en el sujeto.

En algunas modalidades, el anticuerpo de dominio único o la molécula terapéutica comprenden un agente, y el anticuerpo de dominio único también puede transportarse desde la superficie basolateral de la célula que expresa el plgR a la superficie apical de la célula que expresas el plgR.

En aún otras modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno que comprende administrar una molécula

terapéutica que comprende un agente y el anticuerpo de dominio único proporcionado en la presente descripción a un sujeto, en donde, opcionalmente, la molécula terapéutica se administra al sujeto por vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

En aún otras modalidades, en la presente descripción se proporciona una molécula terapéutica que comprende un agente y un anticuerpos de dominio único proporcionado en la presente descripción para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, en donde, opcionalmente, la molécula terapéutica se administra

al sujeto por vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

En aún otras modalidades, en la presente descripción se proporciona el uso de una molécula terapéutica que comprende un agente y un anticuerpos de dominio único proporcionado en la presente descripción para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto, en donde, opcionalmente, la molécula terapéutica se administra al sujeto por vía de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal o suministro por inhalación. En una modalidad específica, el anticuerpo de dominio

único es VHH1 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH1. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH2 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH2. En otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH3 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH3. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH4 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH4. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH5 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH5. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH6 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH6. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH7 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH7. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH9 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH9. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH10 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH10. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH11 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH11. En aun otra modalidad específica, el anticuerpo de dominio único es VHH12 o un VHH que tiene las mismas CDR que VHH12.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno metabólico. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es diabetes. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad inmune. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad gastrointestinal. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una inflamación gastrointestinal. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es la enfermedad inflamatoria del

intestino (EII). En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Crohn (EC). En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es colitis ulcerativa (CU). En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es espondilitis anquilosante (EA). En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es colitis.

Por ejemplo, los anticuerpos de dominio único de la descripción pueden conjugarse con cualquier agente que puede usarse para tratar o mejorar los síntomas de la inflamación intestinal, EII, CU o EA, que incluyen los agentes que son inhibidores de citocinas proinflamatorias, inhibidores de activación y/o diferenciación de células Th17, moléculas que inhiben el tráfico o la adhesión de linfocitos, moduladores del sistema inmune innato, moduladores de macrófagos, células dendríticas, células T reguladoras (Treg) o células T efectoras de CD8⁺ o CD4⁺. Tales agentes ilustrativos incluyen inhibidores de TNF- α IL-12, IL-6, IL-13, IL-17A, IL17A/F, IL-18, IL-21, moduladores de la ruta TLR3 o TLR4, inhibidores de TNF- α infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept y biosimilares de estos, inhibidores de IL-23 ustekinumab, risankizumab, brazikumab y mirikizumab, inhibidores del receptor de IL-23, inhibidor de IL-17 secukinumab, inhibidores de IL-6 tocilizumab y FP-04236921, inhibidor de PDE4 apermilast, inhibidores de JAK tocacifinib, filgotinib, upadacitinib o peficiting, inhibidores de adhesión celular tales como natalizumab, vedolizumab, etrolizumab, abrilumab, PF-00547659, antagonistas de integrina o moduladores del receptor de fosfato esfingosina 1, o agentes que mejoraran la producción de IL-10. En algunas modalidades, el agente es un inhibidor del receptor de IL-23. Las rutas patogénicas dirigidas al agente en la inflamación intestinal pueden ser, en la presente descripción, una molécula conocida, una variante o un fragmento de la molécula conocida, o generarse *de novo* y fusionarse

genéticamente o conjugarse químicamente con el anticuerpo de dominio único de la descripción mediante métodos conocidos y los descritos en la presente descripción.

En algunas modalidades, los métodos o usos proporcionados aquí para suministrar una vacuna para prevenir una infección, tal como vibrio, cólera, tifoidea, rotavirus, tuberculosis, VIH, gripe, Ébola y Sendai.

En algunas modalidades de los diversos métodos y usos proporcionados en la presente descripción, el agente en la molécula terapéutica comprende un péptido. En algunas modalidades de los diversos métodos y usos proporcionados en la presente descripción, el agente en la molécula terapéutica comprende un anticuerpo o un fragmento de este. En algunas modalidades de los diversos métodos y usos proporcionados en la presente descripción, el agente en la molécula terapéutica comprende un péptido conjugado con un compuesto de molécula pequeña (p. ej., conjugado de anticuerpo y fármaco). En algunas modalidades de los diversos métodos y usos proporcionados en la presente descripción, el agente en la molécula terapéutica comprende un ácido nucleico. En algunas modalidades de los diversos métodos y usos proporcionados en la presente descripción, el agente en la molécula terapéutica comprende una vacuna.

La cantidad de un agente terapéutico o profiláctico (p. ej., un anticuerpo o una molécula terapéutica), o una composición proporcionada en la presente descripción que será efectiva en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o condición puede determinarse mediante las técnicas clínicas estándar. Además, pueden emplearse, opcionalmente, ensayos *in vitro* para ayudar a identificar los rangos de dosificación óptimos. La dosis precisa a usarse en la formulación dependerá, además,

de la vía de administración y la gravedad de la enfermedad o condición, y debe decidirse de acuerdo con el juicio del médico y las circunstancias de cada paciente.

Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba de modelo animal o *in vitro*. En ciertas modalidades, la vía de administración para una dosis de un anticuerpo o molécula terapéutica proporcionados en la presente descripción a un paciente es de suministro oral, suministro bucal, suministro nasal, suministro por inhalación, o una combinación de estos, pero otras vías también pueden ser aceptables. Cada dosis puede o no puede administrarse por una vía de administración idéntica. En algunas modalidades, un anticuerpo o molécula terapéutica proporcionados en la presente descripción pueden administrarse por medio de múltiples vías de administración, simultánea o posteriormente a otras dosis de los mismos o de un agente diferente proporcionado en la presente descripción.

En aras de la concisión, en la presente descripción se usan ciertas abreviaturas. Un ejemplo es la abreviatura de una sola letra para representar residuos de aminoácidos. Los aminoácidos y sus correspondientes tres letras y abreviaturas de una sola letra son como sigue:

alanina	Ala	(A):
arginina	Arg	(R)
asparagina	Asn	(N)
ácido aspártico	Asp	(D)
cisteína	Cys	(C)
ácido glutámico	Glu	(E)
glutamina	Gln	(Q)
glicina	Gly	(G)
histidina	His	(H)
isoleucina	Ile	(I)

leucina	Leu	(L)
lisina	Lys	(K)
metionina	Met	(M)
fenilalanina	Phe	(F)
prolina	Pro	(P)
serina	Ser	(S)
treonina	Thr	(T)
triptófano	Trp	(W)
tirosina	Tyr	(Y)
valina	Val	(V)

La descripción se describe generalmente en la presente descripción con el uso de lenguaje afirmativo para describir las numerosas modalidades. La descripción también incluye, específicamente, modalidades en las cuales el tema particular es excluido, en su totalidad o en parte, tal como sustancias o materiales, etapas y condiciones de métodos, protocolos, procedimientos, ensayos o análisis. Por lo tanto, aunque la descripción, generalmente, no se expresa en la presente descripción en términos de lo que la descripción no incluye, los aspectos que no se incluyen expresamente en la presente descripción se describen, no obstante, en la presente descripción.

Se han descrito varias modalidades de la descripción. Sin embargo, se entenderá que pueden hacerse varias modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la descripción. En consecuencia, los ejemplos siguientes están destinadas a ilustrar, pero sin limitar, el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

6. EJEMPLOS

La siguiente es una descripción de los diversos métodos y materiales usados en los estudios, y se exponen para proporcionar a los expertos en la técnica una completa divulgación y descripción de cómo hacer y usar la presente descripción, y no

pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su descripción, ni pretenden representar que los experimentos a continuación se realizaron y son todos los experimentos que pueden realizarse. Debe entenderse que las descripciones ilustrativas escritas en tiempo presente no se realizaron necesariamente, sino que las descripciones pueden realizarse para generar los datos y lo similar asociados con las enseñanzas de la presente descripción. Se han realizado esfuerzos para garantizar precisión con respecto a los números usados (p. ej., cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta algún error y desviación del experimento.

6.1. Ejemplo 1: Inmunización, recuperación y análisis de ligantes de plgR

Para generar un panel de anticuerpos de dominio único que se unen al plgR, se inmunizaron llamas con plgR humano recombinante (hplgR) y/o plgR de ratón (mplgR) durante aproximadamente 90 días. Toda la sangre y PBMC se aislaron de las llamas, y se preparó el ARN. Después de la síntesis de ADNc de primera cadena, los iniciadores específicos de llama que se hibridan a (i) la VH (región variable de cadena pesada), los (ii) genes de la secuencia líder de VHH y (iii) al gen CH2 se usaron para amplificar por PCR los repertorios de genes de VH y VHH.

Los repertorios de VHH se separaron de los repertorios de VH al analizar los fragmentos por PCR en un gel y escindir la banda más pequeña. El repertorio de gen de VHH se volvió a amplificar y se clonó en un vector de mamífero basado en CMV. El gen de VHH se formateó como fusión de Ig. La genoteca se transformó en *E. coli*. Se escogieron colonias individuales en un formato de 96 pocillos para la secuenciación de Sanger. De aproximadamente 300 secuencias únicas, se seleccionó un selecto número de secuencias de VHH para el ADN minipreparativo, y

después se amplió a escala para una futura expresión recombinante y análisis. Se eligieron 39 clones para ADN minipreparativo de la campaña mo_pIgR_llama_Sort1 y se eligieron 35 de la campaña hu_pIgR_llama_Sort1. La selección de clones se basó en la singularidad de secuencias (ponderada en gran medida en CDR3) y una firma de marco 2 indicativo de cadena pesada o VHH solo de secuencia derivada.

Las células B que fueron positivas para la unión al VHH y antígeno se aislaron y se recuperaron, se clonaron y el dominio variable VHH se secuenció usando protocolos establecidos. Después de la secuenciación de la región VHH, se expresó un panel de 73 moléculas de VHH y se purificó como fusiones con la proteína de Fc monomérica de IgG1 humano. La secuencia de la proteína de Fc monomérica de IgG1 humano es la siguiente:

SPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVE
 VHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS K
 AKGQPREPQ VYTKPPSREE MTKNQVSLSC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYK
 TTPPV LDSDGSFRLA SYLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG
 K (sec. con núm. de ident.: 146)

Este panel de VHH se analizó para la unión al ectodominio de hplgR y mplgR mediante ensayos de inmunoabsorción ligados a una enzima (ELISA), que resultaron en 40 prototipos positivos.

La interferometría de biocapa se realizó de la siguiente manera. Se usó el sistema ForteBioOctet RED384 (Pall Corporation) para medir la cinética de unión entre las moléculas de Fc monomérica de VHH y proteínas de plgR, y entre las proteínas IgA y plgR (en ausencia y presencia de moléculas de Fc monomérica de VHH). Los datos se recolectaron con el software Octet Data Acquisition versión 7.1.0.87 (ForteBio) y se

analizaron con el software Octet Data Analysis versión 7.1 (ForteBio). Para medir la cinética de unión entre las moléculas de Fc monomérica de VHH y las proteínas de plgR marcadas con HIS, se inmovilizó el Fc monomérica de VHH en biosensores de generación 2 reactivos de amina (ARG2, por sus siglas en inglés) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y las concentraciones crecientes de proteínas de plgR se expusieron al VHH inmovilizado por sensor. En algunos casos, las proteínas de plgR marcadas con HIS se inmovilizaron con biosensores anti-HIS y se expusieron a concentraciones crecientes de moléculas de Fc monomérica de VHH. Las tasas de asociación y disociación se midieron mediante el cambio en longitud de onda (nm). Para cada proteína inmovilizada con sensor, al menos tres diferentes concentraciones de ligando se usaron, y la K_D (constante de disociación de equilibrio) se obtuvo mediante el ajuste de los datos a un modelo de unión 1:1. Todas las reacciones se realizaron a 25 °C en PBS. Los resultados se muestran en las Figuras 30A-30B.

Para medir la cinética de unión entre las proteínas de IgA y plgR, se inmovilizó la IgA en biosensores ARG2 de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y la IgA inmovilizada se expuso a concentraciones crecientes de ECD de plgR. Para evaluar el efecto de VHH en la unión de plgR-IgA, se midieron los valores de K_D para la unión de ECD de plgR a IgA en presencia de VHH. La IgA inmovilizada en biosensores ARG2 se expuso a concentraciones crecientes del complejo plgR-VHH, y las tasas de asociación y disociación se midieron por el cambio en longitud de onda (nm). Para cada IgA inmovilizada con sensor, se usaron al menos tres diferentes plgR o concentraciones de plgR-VHH, y la K_D (constante de disociación de equilibrio) se obtuvo mediante el ajuste de los datos a un modelo de unión 2:1. Todas las reacciones se realizaron a 25 C en PBS.

La interferometría de biocapa mostró que 14 ligantes de este panel tenían valores de K_D de <100 nM para la unión al ectodominio de pIgR humano o de ratón (5 anti-mpIgR, 6 anti-hpIgR y 3 de reacción cruzada).

La expresión y purificación de VHH en células CHO se realizó de la siguiente manera. Los constructos de ADN para VHH se subclonaron en vectores de expresión de mamíferos usando el Kit de clonación HD In-Fusion®. Las células ExpiCHO™ se transfectaron con los vectores de expresión apropiados. Los sobrenadantes se recolectaron después de 6-7 días mediante centrifugación (4000 g, 15 min), se pasaron a través de un filtro de 0,45 μ m y se purificaron a 4 °C mediante cromatografía MabSelect™ SuRe™ en un sistema de expresión ÄKTA (ambos de GE Healthcare) usando DPBS (Sigma) como el regulador de ejecución y 0,1 M de acetato de sodio, pH 3,5 como el regulador de elución. Las eluciones se neutralizaron inmediatamente usando 25 % (v/v) de tris de HCl 2 M de pH 7,0, se dializaron a DPBS, se esterilizaron por filtración de 0,22 μ m y se almacenaron a 4 °C. Las concentraciones se determinaron por absorbancia a 280 nm en un espectrofotómetro de nanogota ND 1000 (ThermoFisher Scientific). Los resultados se muestran en la Figura 14.

La clonación, expresión y purificación de constructos de pIgR en células HEK293 se realizan de la siguiente manera. Se obtuvieron secuencias de dominio de hpIgR deseadas que codifican bloques de genes a partir de IDT y se subclonaron en vectores de expresión de mamíferos usando el Kit de clonación HD In-Fusion®. Las células HEK Expi293™ se transfectaron con vectores de expresión de dominio de pIgR usando un kit de transfección ExpiFectamine™ 293. Se recolectaron los sobrenadantes después de 6-7 días por centrifugación (4000 g, 15 min), se pasaron a través de un filtro

de 0,45 μm y se purificaron por cromatografía de iones metálicos inmovilizados HisPur™ usando la resina de cobalto HisPur™ (Thermo scientific). Se usó el regulador NPI-20 (Teknova) como el regulador de migración y el regulador NPI-300 (Teknova) que contenía 300 mm de imidazol se usó como el regulador de elución. Las eluciones se intercambiaron por regulador a DPBS usando columnas de desalación PD10 (GE health care) siguiendo las instrucciones del fabricante y los dominios de pIgR purificados se almacenaron a 4 °C. Las concentraciones se determinaron por absorbancia a 280 nm en un espectrofotómetro de nanogota ND 1000 (ThermoFisher Scientific).

La SEC analítica se realizó de la siguiente manera. Todas las moléculas de Fc monomérica de VHH purificadas se analizaron por cromatografía líquida de alta presión analítica en un sistema infinito Agilent 1200 usando una columna de exclusión por tamaño Agilent AdvanceBio (300 Å, 2,7 μm , 4,6 x 150 mm). La columna se equilibró con 0,2 M de fosfato sódico de pH 6,8 y se inyectaron 20 μl de muestras a una concentración de 0,5 mg/ml y a una velocidad de flujo de 0,35 ml/min. Las eluciones de Fc monomérica de VHH se detectaron en el tiempo de retención esperado de ~4 min en estos ajustes. El análisis de datos se realizó en el software OpenLab Chemstation para calcular el % de contenido de monómero.

La SEC-MALS se realizó de la siguiente manera. El peso molecular para las moléculas de Fc monomérica de VHH purificadas se midió mediante la cromatografía de exclusión por tamaño combinada con la dispersión de luz de múltiples ángulos. El experimento se realizó en un instrumento de cromatografía líquida de alta presión Waters conectado en serie al instrumento de dispersión de luz Wyatt uDAWN/uTrEX. Una columna de exclusión por tamaño Acquity UPLC Protein BEH (200 Å, 1,7 μm , 4,6

x 150 mm) se equilibró con 1 x DPBS pH 7,4, y 10 μ l de muestras se inyectó a una concentración de 0,5 mg/ml y a una tasa de flujo de 0,3 ml/min. El peso molecular de la especie primaria (Fc monomérica de VHH) se calculó mediante el uso del paquete de software Astra (Wyatt).

6.2. Ejemplo 2: Caracterización biofísica de ligantes específicos de hplgR

10 ligantes de plgR (8 específicos de hplgR y 2 de reacción cruzada de ratón/humano) a partir del Ejemplo 1 se seleccionaron para ensayos biofísicos y funcionales adicionales. Los 10 ligantes de plgR se expresaron y se purificaron a partir de células de CHO mediante la cromatografía de afinidad de proteína A. La cromatografía de exclusión por tamaño combinada con la dispersión de luz de múltiples ángulos mostró que el peso molecular de 10 ligantes de Fc monomérica de VHH (VHH2, VHH3, VHH4, VHH5, VHH6, VHH7, VHH9, VHH10, VHH11, y VHH12) varió de 41,3 kDa a 48,7 kDa.

La estabilidad térmica de una muestra se determinó por fluorimetría diferencial de barrido, específicamente el método NanoDSF, con el uso de un instrumento Prometheus automatizado. Las mediciones se realizaron al cargar una muestra en un capilar de 24 pocillos desde una placa de muestra de 384 pocillos. Se realizaron análisis duplicados para cada muestra. Se usó una interfaz de usuario Prometeo NanoDSF (pestaña Melting Scan) para establecer los parámetros experimentales para la corrida. Los escaneos térmicos para una muestra típica de IgG abarcaron desde 20 °C hasta 95 °C a una tasa de 1,0 °C/minuto. Se llevó a cabo el monitoreo con tecnología UV dual de fluorescencia de triptófano y tirosina intrínseca en las longitudes de onda de emisión de 330 nm y 350 nm. Se representó gráficamente la relación de F350 nm/F330 nm frente a la temperatura para generar una curva de despliegue.

La óptica de retrorreflexión del instrumento también se usó para la detección de agregación de muestra. Tales ópticas emitieron luz casi UV a una longitud de onda que no es absorbida por proteínas. Esta luz pasó a través de la muestra y se reflejó en el detector. Los agregados de proteína dispersan esta luz y, por lo tanto, solamente la luz no dispersa alcanza el detector. La reducción en la luz retrorreflejada fue una medida directa para la agregación en la muestra y se representa como mAU (unidades de atenuación) frente a temperatura. Se usó la Nano DSF para medir los parámetros de despliegue térmico (T_m y T_{agg}) de los ligantes de VHH a una concentración de 0,5 mg/ml en solución salina de regulador de fosfato, pH 7,4.

Las moléculas de Fc monomérica de VHH se expresaron en células de CHO y se purificaron mediante la cromatografía de afinidad con proteína A. La homogeneidad y el peso molecular de las proteínas purificadas se verificaron mediante la cromatografía de exclusión por tamaño analítica (A-SEC) y la cromatografía de exclusión por tamaño combinada con la dispersión de luz de ángulo múltiple (SEC-MALS), respectivamente. Los resultados para la A-SEC se muestran en la Figura 15. Los resultados para SEC-MALS se muestran en la Figura 16.

La estabilidad térmica se evaluó por fluorimetría diferencial de barrido (DSF), con resultados que se muestran en la Figura 17. La T_m para las moléculas de VHH se detallan a continuación. Los valores de K_D para las interacciones de ectodominios VHH-hpIgR se midieron por interferometría de biocapa. Los valores EC_{50} para la unión de moléculas de VHH a las células de hpIgR de MDCK se midieron por citometría de flujo.

La citometría de flujo se realizó de la siguiente manera. Para comprobar si las moléculas de Fc monomérica de VHH reconocen el hpIgR de superficie celular, se

usaron células del riñón canino Madin Darby (MDCK) diseñadas para expresar el hplgR de longitud completa. Las células se cultivaron en un medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía 10 % de suero fetal de ternero a 37 °C con 5 % de CO₂. Las células se dividieron en fracciones iguales (≈ 70.000 células) y se incubaron con concentraciones crecientes de moléculas de Fc monomérica de VHH durante 30 min a 4 °C. Las células se lavaron dos veces con PBS fría (pH 7,4) y se incubaron con un anticuerpo anti-Fc marcado con fluorescencia (fragmento Alexa Fluor® 647 AffiniPure F(ab')₂ Fragmento Fc γ de anti-IgG humano de cabra específico) durante 30 min en un regulador de tinción (2 μ g/ml de Ab) a 4 C. Las células se lavaron dos veces con regulador de tinción en frío, se resuspendieron en regulador de migración y se analizaron con un analizador iQue (IntelliCyt Corporation). La unión se evaluó mediante la media geométrica RL1 (A647) de la población de células vivas y se calculó la EC50 al ajustar la concentración de logaritmo de VHH frente a la MFI en el software Prism (Graphpad). Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1.

<u>VHH</u>	<u>T_m (°C)</u>	<u>K_D (nM)</u>	<u>EC₅₀ (nM)</u>	<u>¿Unión al mplgR?</u>
VHH2	64,1	21	6,3	Sí
VHH3	75,9	5	6,4	Sí
VHH4	61,5	22	32,9	No
VHH5	76,4	11	4,3	No
VHH6	69,3	27	11,5	No
VHH7	55,3	521	36,4	No
VHH9	70,3	4	1,5	No
VHH10	53,9	256	20,4	No

<u>VHH</u>	<u>T_m (°C)</u>	<u>K_D (nM)</u>	<u>EC₅₀ (nM)</u>	<u>¿Unión al mplgR?</u>
VHH11	69,2	19	1,5	No
VHH12	61,5	34	4,6	No

En la Tabla 1, la fluorimetría diferencial de barrido mostró que los valores T_m de 10 moléculas de VHH variaron de 53,9 °C a 76,4 °C. La fluorimetría diferencial de barrido mostró que los valores de T_m de cinco ligantes de VHH potentes variaron de 61 °C a 70 °C. La interferometría de biocapa mostró que 8 ligantes de este panel tenían valores de K_D de <50 nM para la unión al ectodominio de plgR humano, como se muestra en la Tabla 1. También, la citometría de flujo mostró que 6 ligantes tenían valores de EC₅₀ de <10 nM para la unión de las células de hplgR de MDCK.

6.3. Ejemplo 3: Ensayo de unión y transcitosis celular

Un ensayo de transcitosis se realizó de la siguiente manera. Las células de riñón canino Madin-Darby (MDCK), un sistema de modelo de epitelios comúnmente usado, se usaron para investigar si los ligantes de VHH podían transportarse a través de los epitelios mediante la transcitosis mediada por plgR. Las células MDCK, establemente transfectadas o no transfectadas con plgR humano, se usaron para estudiar la transcitosis (ver Natvig, I.B., Johansen, F.E., Nordeng, T.W., Haraldsen, G. & Brandtzaeg, P. Mechanism for enhanced external transfer of dimeric IgA over pentameric IgM: studies of diffusion, binding to the human polymeric Ig receptor, and epithelial transcytosis. J. Immunol. 159, 4330-4340 (1997)). La expresión del hplgR en células de MDCK y la formación de monocapa se confirmó mediante la microscopía láser confocal. Aproximadamente $5,0 \times 10^5$ células se sembraron en filtros de PTFE recubiertos con colágeno de 1-cm², 3,0-μm (Transwell-COL 3494; Costar). Las células se incubaron durante 3 días a 37 °C con 5 % de CO₂ en el

medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía 10 % de suero fetal de ternera, 50 µg/ml de gentamicina y 1 mM de L-glutamina. Se añadieron 20 µg de moléculas de Fc monomérica de VHH de prueba a la cámara basolateral, y los filtros se incubaron durante 24 o 48 horas a 37 °C en un medio fresco. Una Fc monomérica de VHH que no se unió al plgR (VHH irrelevante) se usó como un control junto con 100 nM (15 µg/ml) de IgG humana (para controlar el transporte y la fuga no específicos). El medio apical se recolectó, y la cantidad de Fc monomérica de VHH, transportada por el plgR, se calculó mediante estudios de titulación estándar. La fuga de IgG al medio apical se detectó por MSD. Los resultados de los ensayos de transcitosis se muestran en las Figuras 12A-12B.

Adicionalmente, se usó un anticuerpo anti-VHH biotinilado para capturar la Fc monomérica de VHH en placas de estreptavidina y un anticuerpo anti-Fc rutenilado para detectar la Fc monomérica de VHH mediante la plataforma MSD. Los resultados de este ensayo se muestran en la Figura 12C. Seis VHH (2, 4, 6, 9, 11 y 12) mostraron una relación de aumento mayor que 10 veces en su concentración apical en relación con el VHH de control.

6.4. Ejemplo 4: Ensayos de transcitosis usando el modelo de tejido pulmonar primario humano

El modelo de tejido pulmonar humano EpiAirway se usó, además, para evaluar la actividad de transcitosis de 10 moléculas de VHH desde el epitelio basolateral al apical y su suministro al lumen de la mucosa. El modelo EpiAirway se ilustra en la Figura 18. El modelo EpiAirway es un modelo de tejido pulmonar establecido diseñado a partir de células bronquiales traqueales humanas primarias. Los modelos de tejido se obtuvieron de Mattek Corporation y se mantuvieron de acuerdo con las instrucciones

del fabricante. Se añadieron 20 µg de moléculas de Fc monomérica de VHH de prueba y control a 1 ml de medio EpiAirway en la cámara basolateral, y se recolectaron 100 µl de muestras de las cámaras basolateral y apical a 0, 24 y 48 horas. El regulador TEER EpiAirway se usó para recolectar la mucosa de las cámaras apicales. La cantidad de Fc monomérica de VHH presente en los medios basolaterales y la mucosa apical se cuantificó mediante el método de electroquimioluminiscencia. En este método, las placas MSD de estreptavidina se recubrieron con un anticuerpo anti-VHH biotinilada (2 µg/ml en PBS) durante 1 hora a temperatura ambiente con 1000 rpm, se lavaron 3 veces con PBT, se incubaron con regulador de bloqueo durante 1 hora a temperatura ambiente, se incubaron con medio/mucosa que contenía Fc monomérica de VHH (a diferentes diluciones) durante 2 horas a temperatura ambiente con 1000 rpm, se lavaron 3 veces con PBT, se incubaron con el anticuerpo anti-Fc humano rutenilado (2 µg/ml en PBS) durante 1 hora a temperatura ambiente con 1000 rpm, se lavaron 3 veces con PBT y se leyeron las placas en 40 µl de regulador de lectura usando lector de imágenes MSD. La cantidad de Fc monomérica de VHH en las cámaras basolateral y apical se calculó al trazar los valores de ECLU frente a las curvas estándar del Fc monomérica de VHH en el software Prism (Graphpad). Los datos se muestra en la Figura 19. Un experimento similar en el cual la IgG y la IgA se sometieron a transcitosis se muestra en la Figura 20. En la Figura 20, cada fotomicrografía es una imagen representativa de una de las cuadrículas en el mapa de calor de la Figura 5.

La Figura 22 muestra la reconstrucción 3D que muestra la localización del hplgR y VHH en la superficie apical del modelo EpiAirway.

La cantidad de VHH presente en la mucosa apical a 0, 24 y 48 horas después del tratamiento se cuantificó mediante electroquimioluminiscencia.

El ensayo de electroquimioluminiscencia se realizó como sigue. Una plataforma de descubrimiento a mesoescala (MSD) se usó para realizar el mapeo de epítomos y los estudios de enterramiento de epítomos. Para probar la unión de las moléculas de Fc monomérica de VHH para purificar los constructos de proteína de plgR, las placas de MSD se revistieron con un anticuerpo anti-HIS biotinilado (2 µg/ml en PBS) durante 1 hora a temperatura ambiente con 1000 rpm, se lavaron 3 veces con PBT (PBS + 0,1 % de Tween-20), se incubaron con regulador de bloqueo durante 1 hora a temperatura ambiente, se incubaron con proteínas de plgR marcadas con HIS (10 µg/ml en PBS) durante 2 horas a temperatura ambiente con 1000 rpm, se lavaron 3 veces con PBT, se incubaron con moléculas de Fc monomérica de VHH (100 µg/ml en PBS) durante 2 horas a temperatura ambiente con 1000 rpm, se lavaron 3 veces con PBT, se incubaron con anticuerpo anti-Fc humano rutenilado (2 µg/ml en PBS) durante 1 hora a temperatura ambiente con 1000 rpm, se lavaron 3 veces con PBT y se leyeron las placas en 40 µl de regulador de lectura usando el lector de imágenes MSD. Los valores ECLU se representaron como un mapa de calor.

Para comprobar si el VHH reconoce un epítomo enterrado en el plgR, se midieron los valores de EC₅₀ para moléculas de Fc de VHH monomérica que se unen a la proteína ECD de hplgR mediante electroquimioluminiscencia usando dos anticuerpos de detección diferentes, un anticuerpo anti-Fc y un anticuerpo anti-VHH. El ECD de plgR (10 µg/ml en PBS) se revistió en placas de MSD de alta unión durante 2 horas a temperatura ambiente con 1000 rpm, se incubó con regulador de bloqueo durante 1

hora a temperatura ambiente, se incubó con moléculas de Fc de VHH monomérica (concentraciones crecientes en PBS) durante 2 horas a temperatura ambiente con 1000 rpm, se lavó 3 veces con PBT, se incubó con anticuerpo secundario rutenilado (2 µg/ml en PBS) durante 1 hora a temperatura ambiente con 1000 rpm, se lavó 3 veces con PBT y se leyeron las placas en 40 µl de regulador de lectura usando el lector de imágenes MSD. La EC₅₀ se calculó al ajustar el logaritmo de concentración de VHH frente al ECLU de logaritmo en el software Prism (Graphpad). El aumento en la EC₅₀ (>50 veces) debido a que se usó la detección de anti-VHH como una medida para determinar si el VHH reconoció el epítipo enterrado en plgR.

A las 48 horas después del tratamiento, las muestras de tejido se fijaron, se permeabilizaron y se tiñeron para rastrear el hplgR y el VHH a través del modelo EpiAirway. Los datos se muestra en la Figura 4. Las cinco moléculas de VHH (VHH2, VHH6, VHH9, VHH11 y VHH12) mostraron una relación de aumento mayor que 20 veces en su cantidad de mucosa en relación con las moléculas de VHH de control. Para el mejor agonista de plgR (VHH12), el 17,5 % de la entrada de VHH basolateral se secretó en la mucosa cada 24 horas. La Figura 23 muestra que el modelo de tejido EpiAirway está sobre una membrana inclinada, lo que no es ideal para el análisis de imágenes. La Figura 24 ilustra una estrategia para la toma de imágenes y análisis por Ópera Phenix para superar los problemas de tejido inclinado con el modelo de tejido EpiAirway.

Después de la transcitosis, se usó la inmunofluorescencia indirecta para rastrear la ubicación y cantidad de hplgR y VHH a través del modelo de tejido EpiAirway mediante microscopía láser confocal Opera Phenix. La inmunofluorescencia indirecta se usó para rastrear la cantidad de plgR y Fc

monomérica de VHH retenida a través del modelo EpiAirway dos días después del tratamiento. Las muestras de tejido se enjuagaron en PBS, los tejidos se fijaron con 2 ml de formalina al 10 % a temperatura ambiente durante 20 minutos, se lavaron tres veces con 2 ml de PBST (1 % de Tritón-X100 en PBS) a temperatura ambiente durante 10 minutos cada una (con agitación suave), se incubaron con anticuerpos primarios (500 ul apical, 500 ul basolateral) diluidos en PBTG (PBST con suero de cabra al 10 %) durante 2 horas a temperatura ambiente (con agitación suave), se lavaron dos veces con 2 ml de PBTG a temperatura ambiente durante 10 minutos cada una (con agitación suave), se incubaron con anticuerpos secundarios (100 ul apical, 100 ul basolateral) diluidos en PBTG durante 1 hora a temperatura ambiente (con agitación suave) y se lavaron dos veces con 2 ml de PBTG a temperatura ambiente durante 10 minutos cada una (con agitación suave). La mezcla primaria de anticuerpos contenía anticuerpo de ratón y anticuerpo anti-IgA biotinilado, ambos a 5 µg/ml. La mezcla secundaria de anticuerpos contenía anticuerpo antirratón marcado Alexa-Fluor 488 (dilución 1:100), estreptavidina (1:100 dilución) marcada Alexa-Fluor 647 y Hoechst (dilución 1: 1000). Se tomaron imágenes de los tejidos fijados, permeabilizados y teñidos a una resolución de 20X (30-40 planos, 2 µm de distancia) con el uso de la microscopía láser confocal Opera Phenix. El análisis de imágenes se realizó usando el software Harmony, las lecturas de fluorescencia se corrigieron para la autofluorescencia de membrana, se normalizaron para el número de células y se graficaron como mapas de calor en el software Prism (Graphpad).

Los datos se muestra en la Figura 5. Los estudios de imagenología corroboran los resultados de la transcitosis y mostraron la colocación del hplgR y VHH,

especialmente más cerca del epitelio apical. Dado que el pIgR se escinde proteolíticamente y se libera en la mucosa tras la transcitosis, la cantidad de pIgR retenido en el tejido se correlaciona inversamente con la función de VHH.

En el modelo EpiAirway, la presencia de IgA no afectó la transcitosis de VHH9; sin embargo, la presencia de IgA tuvo un efecto negativo en los otros cuatro ligantes de VHH VHH2, VHH6, VHH11 y VHH12.

6.5. Ejemplo 5: Mapeo de epítomos a nivel de dominio

Para realizar el mapeo de epítomos a nivel de dominio de VHH, se expresaron y se purificaron siete constructos de hplgR marcados con HIS (D1, D2, D3, D5, D1-D2, D2-D3 y D4-D5), cada uno de los cuales codifica uno o dos dominios ECD de hplgR de las células HEK293 mediante la cromatografía de afinidad de iones metálicos inmovilizados. Dos constructos, D4 y D3-D4, mostraron una expresión y purificación deficientes y no se usaron para los ensayos de mapeo de epítomos. La unión de moléculas de m-Fc de VHH se probó en los constructos de pIgR inmovilizados por el método de electroquimioluminiscencia. Los resultados del ensayo de unión se muestran como un mapa de calor en la Figura 2.

El reconocimiento de epítomos enterrados por ligantes de pIgR se realizó de la siguiente manera. La EC_{50} para moléculas de Fc monomérica de VHH que se unen a la proteína ECD de hplgR se midió por electroquimioluminiscencia usando dos anticuerpos de detección diferentes, un anticuerpo anti-Fc y un anticuerpo anti-VHH. El aumento en la EC_{50} (>50 veces) debido a que se usó la detección de anti-VHH como una medida para determinar si el VHH reconoció el epítomo enterrado en pIgR. Cuatro moléculas (VHH3, VHH4, VHH5 y VHH6) reconocieron epítomos enterrados en pIgR, como se

muestra en la Figura 35. Como se muestra en las Figuras 36A-36B, VHH3 reconoce un epítopo complejo en la interfaz de dominio 1 de hplgR, y en particular, aunque no se observaron diferencias en EC_{50} para VHH2 (4 nM para ambos anticuerpos de detección), VHH3 mostró una relación de aumento de 54 veces en la EC_{50} debido a la detección del anti-VHH. Juntos, estos experimentos indicaron que VHH2 y VHH3 reconocen el dominio 1 de una manera diferente, que podría haberse atribuido a sus diferencias en la función.

El mapeo de epítopos mostró que VHH2, VHH6 y VHH12 se unen al dominio 1, 2 y 5 de hplgR, respectivamente, mientras que VHH9 y VHH11 se unen a los dominios 4-5 de hplgR. Para probar si la región de unión a VHH reconoce epítopos enterrados en hplgR, se usó un método de electroquimioluminiscencia usando dos anticuerpos de detección diferentes, un anticuerpo anti-Fc y un anticuerpo anti-VHH para generar los valores de EC_{50} que reflejan las moléculas de Fc monomérica de VHH que se unen a la proteína ECD de hplgR. Se usó un aumento en la EC_{50} (>50 veces) debido a la detección del anti-VHH como una medida para determinar si el VHH reconoció el epítopo enterrado en el plgR. Los resultados se muestran en la Tabla 2 y la Figura 29.

Tabla 2.

VHH núm.	Anti-Fc EC_{50} (nM)	Anti-VHH EC_{50} (nM)	Veces de cambio en EC_{50}	¿Epítopo enterrado?
VHH2	4,2	4,0	1,0	No
VHH3	0,5	28,6	54	Sí
VHH4	1,1	206,0	180	Sí
VHH5	0,3	178,5	592	Sí
VHH6	3,9	4187,0	1063	Sí
VHH7	12,4	31,1	2,5	No
VHH9	0,4	0,8	1,8	No

VHH núm.	Anti-Fc EC ₅₀ (nM)	Anti-VHH EC ₅₀ (nM)	Veces de cambio en EC ₅₀	¿Epítipo enterrado?
VHH10	17,6	43,9	2,5	No
VHH11	0,3	0,8	3,2	No
VHH12	0,5	0,2	0,4	No

Los resultados de la Tabla 2 indican que cuatro moléculas (VHH3, VHH4, VHH5 y VHH6) reconocieron epítopos enterrados en pIgR. Para realizar el mapeo de epítopos a nivel de dominio, siete constructos de octodominio de pIgR marcados con HIS (D1, D2, D3, D5, D1-D2, D2-D3 y D4-D5) se expresaron exitosamente y se purificaron a partir de células HEK293 mediante la cromatografía de afinidad de iones metálicos inmovilizados. Las secuencias de D1, D2, D3, D5, D1-D2, D2-D3, y D4-D5 comprenden las de las sec. con núm. de ident.: 216-222.

La unión de las moléculas de Fc monomérica de VHH a los constructos de pIgR inmovilizados se resume como un mapa de calor en la Figura 2. En breve, los epítopos de VHH2 y VHH3 están principalmente contenidos dentro del dominio 1 (D1) de hplgR, y los epítopos de VHH4 y VHH6 están principalmente contenidos dentro del dominio 2 (D2) de hplgR. Como se muestra en la Figura 32A, D1 es necesario para la unión de IgA al hplgR. Los epítopos de otras seis moléculas de VHH están contenidos, principalmente, dentro de los dominios 4-5 (D4-D5) de hplgR. Además, los estudios de dispersión de rayos-x en solución realizados por Bonner *et al.*, Mucosal Immunol., 2:74-84 (2009) sugieren que tras la interacción con dIgA, el pIgR adopta una conformación extendida, con el dominio 1 que interactúa con el dominio Ca2 de una subunidad Fc α y el dominio 5 que se une a la subunidad Ca2 en el mismo lado de la subunidad Fc α opuesta (Figura 32B).

A continuación, se realizaron ensayos de competencia de unión para ocho moléculas de Fc monomérica de VHH que mostraron valores de la K_D de <100 nM para la unión al hplgR. Primero, para probar la influencia de la IgA en la unión al VHH de hplgR, los valores de K_D se midieron para la unión de ECD de hplgR de longitud completa a moléculas de Fc monomérica de VHH inmovilizadas en ausencia y presencia de la dIgA2 mediante la interferometría de biocapa (Figura 3A). En total, los VHH mostraron una disminución de 1,3 a 3,3 veces en la afinidad por la unión al ECD de hplgR debido a la presencia del dIgA. La IgA preunida tuvo un pequeño efecto negativo en la unión de VHH al plgR, posiblemente debido al impedimento estérico derivadas del dIgA unido o reordenamiento conformacional del ECD de hplgR. Segundo, para probar el efecto del VHH en la unión de dIgA2 al hplgR, los valores de la K_D para un constructo de IgA2 dimérico recombinante que se une al ectodominio de hplgR se midieron con y sin la presencia de moléculas de Fc monomérica de VHH. Tres moléculas (VHH2, VHH3 y VHH5) tuvieron un efecto negativo en la unión de plgR al IgA, mientras que otras moléculas de VHH mostraron un pequeño efecto positivo en la unión de IgA al plgR, como se muestra en la Figura 3B.

6.6. Ejemplo 6: Estudios de competencia VHH/IgA (unión y transcitosis)

Se compararon las diferencias en la unión entre VHH2, el ligante de dominio 1 positivo de transcitosis descrito antes, y VHH3, un ligante de dominio 1 negativo de transcitosis. VHH3 se une más fuerte que VHH2. Para probar la importancia de las CDR de dominio 1 de hplgR en los ligantes VHH2 y VHH3, cada CDR de dominio 1 de plgR humano se intercambiaron con las respectivas CDR de dominio 1 del plgR de peces teleósteos para hacer tres nuevos constructos de dominio 1 de hplgR intercambiado con

CDR para usar en estudios de unión. (ECD de hplgR de longitud completa se adquirió de R&D Systems.) Los cinco constructos (D1-D2, D1, D1_tCDR1, D1_tCDR2, D1_tCDR3) se expresaron y se purificaron a partir de células HEK293 mediante la cromatografía de afinidad de iones metálicos inmovilizados. Las tres mutantes de CDR de dominio 1 de hplgR (D1_tCDR1, D1_tCDR2, D1_tCDR3) contienen el respectivo CDR de peces teleósteos en un marco de dominio 1 de hplgR. Los constructos de plgR marcados con HIS se inmovilizaron en biosensores anti-HIS y la unión de moléculas de Fc monomérica de VHH a los constructos de plgR se midió mediante interferometría de biocapa. Los datos se muestran en la Tabla 3 y las Figuras 33A-33D.

Tabla 3.

plgR	VHH2 K _D (nM)	Veces de cambio en K _D	VHH3 K _D (nM)	Veces de cambio en K _D
ECD de hplgR	22	1	10	1
hplgR_D1-D2	23	1	13,3	1,3
hplgR_D1	15,5	0,7	7,7	0,8
hplgR_D1_tCDR1	21,3	1	77	7,7
hplgR_D1_tCDR2	Sin unión	Sin unión	Sin unión	Sin unión
hplgR_D1_tCDR3	14,9	0,7	7,5	0,8

En la Tabla 3, los valores de K_D para dos moléculas de Fc monomérica de VHH (VHH2 y VHH3) se unen a seis constructos del plgR marcados con HIS. VHH2 y VHH3 mostraron perfiles de unión similares hacia CDR2 y CDR3 del dominio 1 de hplgR, mientras que tenían diferentes perfiles de unión hacia CDR1 del dominio 1 de hplgR. Las propiedades de VHH2 y VHH3 se resumen en la Figura 31. Los datos de la Figura 34 muestran que VHH2 y VHH3 compiten entre sí por su unión al hplgR.

Los ensayos de unión competitiva mostraron que la IgA tuvo un efecto negativo en la unión de moléculas de VHH al pIgR, posiblemente debido al impedimento estérico derivado de la diferencia de tamaño entre la IgA dimérica y el VHH. Los datos se muestran en las Figuras 28A-28D. Dado que el dominio 1 de hplgR es necesario para la unión de IgA, solo VHH2 (ligante de dominio 1) tuvo un efecto negativo en la unión de la IgA al hplgR y mostró una competencia directa con la IgA.

VHH2 y VHH3 mostraron perfiles de unión similares hacia CDR2 y CDR3 del dominio 1 de hplgR, mientras que mostraron diferentes perfiles de unión hacia la CDR1 del dominio 1 de hplgR. Esto indicó que VHH2 y VHH3 se superponen a los epítomos parciales en el dominio 1 y, por lo tanto, compitieron uno con otro por la unión al hplgR. Además, los ensayos de unión sugirieron que VHH3 se une a más epítomos ocultos en el dominio 1 en relación con VHH2 (Tabla 2). Curiosamente, el modelo de tejido EpiAirway tratado con VHH3 retuvo más pIgR en el epitelio basolateral en relación con VHH2 o no VHH (Figura 5). Dado que el dominio 1 desempeña un papel importante de interfaz en la transición de inactivo a activo del hplgR, estos resultados sugieren que el ligante de VHH3 podría cambiar el equilibrio del pIgR hacia una conformación inactiva. Como se muestra en la Figura 25, los cinco dominios extracelulares tipo Ig se disponen como un triángulo, con una interfase entre los dominios de unión de ligandos D1 y D5. La interfaz D1-D5 se rompe tras la unión con el ligando. La Figura 26 muestra una estructura del complejo del pIgR:IgA mediante el modelado por dispersión limitada.

Un resumen de las propiedades de las moléculas de VHH probadas se muestra en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4.

VHH	T _m (°C)	K _D (nM)	EC ₅₀ (nM)	¿Unión al mPlgR?	¿Epítipo enterrado?	Dominio de epítipo de plgR	¿Comp. direc. con IgA?	Transcitosis (veces de aumento)
VHH2	64,1	21	6,3	Sí	No	1	Sí	34,2
VHH3	75,9	5	6,4	Sí	Sí	1	Sí	2,6
VHH4	61,5	22	32,9	No	Sí	2	No	12,6
VHH5	76,4	11	4,3	No	Sí	4-5	Sí	6,9
VHH6	69,3	27	11,5	No	Sí	2	No	30,7
VHH7	55,3	521	36,4	No	No	4-5	No	1,3
VHH9	70,3	4	1,5	No	No	4-5	No	22,4
VHH10	53,9	256	20,4	No	No	4-5	No	5,0
VHH11	69,2	19	1,5	No	No	4-5	No	32,0
VHH12	61,5	34	4,6	No	No	5	No	38,6

Los ejemplos anteriores muestran la generación, selección y caracterización de moléculas de VHH de unión al hplgR mediante ensayos biofísicos y funcionales. Las moléculas de VHH mostraron grados variables de afinidad, reactividad cruzada de especies, características biofísicas, diversidad de epítipo, perfiles de competencia y actividad de transcitosis de IgA en un modelo de tejido pulmonar humano.

6.7. Ejemplo 7: Ensayos de transcitosis adicional

Las células de MDCK que expresan el hplgR, como se describe en el Ejemplo 3, son un sistema de modelo de epitelio relevante y se usaron para someter a ensayo las actividades de transcitosis directa e inversa de las moléculas de Fc monomérica de VHH.

Las células de MDCK que expresan el hplgR se cultivaron en DMEM que contenía 10 % de FBS a 37 °C con 5 % de CO₂. Para preparar monocapas de tales células (monocapas de hplgR de MDCK), se siembran 5×10^5 de células en soportes

permeables Transwell™ tratados con colágeno y fibronectina (Costar) que contiene 0,4 µm de filtro de membrana de poliéster. Las células se incubaron después durante 3 días, se dejaron sin suero durante 2 horas y se suplementaron con DMEM que contenía 1 % de FBS (medio de ensayo). Las cámaras basolateral y apical contenían 1,5 ml y 0,5 ml de medio de ensayo, respectivamente.

Para probar la actividad de transcitosis directa de las moléculas de Fc monomérica de VHH a través de las monocapas de hplgR de MDCK, 20 µg de moléculas de Fc monomérica de VHH de prueba o control se añadieron a la cámara basolateral y 100 µl de medio se recolectó de las cámaras basolateral y apical en diferentes puntos de tiempo después de la adición de moléculas de Fc monomérica de VHH (0, 4, 8, 12, 24, 36 y 48 horas).

Para probar la actividad de transcitosis inversa de las moléculas de Fc monomérica de VHH a través de las monocapas de hplgR de MDCK, se añadieron 20 µg de moléculas de Fc monomérica de VHH de prueba o control a la cámara apical y se recolectó 100 µl de medio de las cámaras basolateral y apical en diferentes puntos de tiempo después de la adición de la Fc monomérica de VHH (0, 4, 8, 12, 24, 36 y 48 horas).

La cantidad de Fc monomérica de VHH presente en el medio basolateral y apical se cuantificó mediante el método de electroquimioluminiscencia. Las placas de MSD de estreptavidina se revistieron con un anticuerpo anti-VHH biotinilado (2 µg/ml en PBS) durante 1 hora a temperatura ambiente con 1000 rpm, se lavaron 3 veces con PBT, se incubaron con regulador de bloqueo durante 1 hora a temperatura ambiente, se incubaron con Fc monomérica de VHH que contenía medio/mucosa (a diferentes diluciones) durante 1 hora a temperatura ambiente con 1000 rpm, se lavaron 3 veces con PBT, se incubaron

con anticuerpo anti-Fc humano rutinilado (2 µg/ml en PBS) durante 1 hora a temperatura ambiente con 1000 rpm, se lavaron 3 veces con PBT y se leyeron las placas en 40 µl de regulador de lectura usando el lector de imágenes MSD. La cantidad de VHH en las cámaras basolateral y apical se calculó al representar los valores de ECLU frente a las curvas estándar de Fc monomérica de VHH en el software Prism (Graphpad).

Los resultados de la transcitosis directa e inversa se muestran en las Figuras 37A, 37B, 38A, 38B, 39A y 39B.

Un resumen de las propiedades de las moléculas de VHH probadas se muestra en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5.

VHH	T _m (°C)	K _D (nM)	EC ₅₀ (nM)	¿Unión al mplgR?	Dominio de epítipo del plgR	¿Comp. direc. con IgA?	Trans. dir. (veces de aumento)	Trans. inv. (veces de aumento)
VHH2	64,1	21	6,3	Sí	1	Sí	21,0	5,7
VHH3	75,9	5	6,4	Sí	1	Sí	1,0	1,0
VHH4	61,5	22	32,9	No	2	No	15,1	8,0
VHH5	76,4	11	4,3	No	4-5	Sí	8,9	2,1
VHH6	69,3	27	11,5	No	2	No	25,6	14,6
VHH7	55,3	521	36,4	No	4-5	No	1,9	3,3
VHH9	70,3	4	1,5	No	4-5	No	24,2	6,6
VHH10	53,9	256	20,4	No	4-5	No	1,3	3,4
VHH11	69,2	19	1,5	No	4-5	No	24,2	10,3
VHH12	61,5	34	4,6	No	5	No	29,5	11,7

Los fundamentos de todas las patentes, solicitudes publicadas y referencias citadas en la presente descripción, se incorporan en su totalidad como referencia.

Si bien las modalidades ilustrativas se han mostrado y descrito particularmente, los expertos en la técnica entenderán que pueden hacerse varios cambios en la forma y los detalles de ellas sin apartarse del alcance de las modalidades abarcadas por las reivindicaciones adjuntas.

A partir de lo anterior, se apreciará que, aunque se han descrito modalidades específicas en la presente descripción con fines ilustrativos, pueden hacerse varias modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de lo que se proporciona en la presente descripción. Todas las referencias mencionadas en la presente descripción se incorporan como referencia en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

Sec. con núm. de ident.: 1 – CDR1 de VHH1 y VHH2 (Kabat)

SYRMG

Sec. con núm. de ident.: 2 – CDR1 de VHH3 (Kabat)

INVMG

Sec. con núm. de ident.: 3 – CDR1 de VHH4 (Kabat)

SNAMG

Sec. con núm. de ident.: 4 – CDR1 de VHH5 (Kabat)

SYAMG

Sec. con núm. de ident.: 5 – CDR1 de VHH6 (Kabat)

SDAMG

Sec. con núm. de ident.: 6 – CDR1 de VHH7 (Kabat)

INVMG

Sec. con núm. de ident.: 7 – CDR1 de VHH9 (Kabat)

TYRMG

Sec. con núm. de ident.: 8 – CDR1 de VHH10 (Kabat)

RYAMG

Sec. con núm. de ident.: 9 – CDR1 de VHH12 (Kabat)

FNTYAMG

Sec. con núm. de ident.: 10 – CDR1 de VHH1 y VHH2 (Chothia)

GLTFSSY

Sec. con núm. de ident.: 11 – CDR1 de VHH3 (Chothia)

GSIFSIN

Sec. con núm. de ident.: 12 – CDR1 de VHH4 (Chothia)

GTSVSSN

Sec. con núm. de ident.: 13 – CDR1 de VHH5 (Chothia)

GRTFSSY

Sec. con núm. de ident.: 14 – CDR1 de VHH6 (Chothia)

GSSVSSD

Sec. con núm. de ident.: 15 – CDR1 de VHH7 (Chothia)

RSIGSIN

Sec. con núm. de ident.: 16 – CDR1 de VHH9 (Chothia)

GRTFSTY

Sec. con núm. de ident.: 17 – CDR1 de VHH10 (Chothia)

GFTFTRY

Sec. con núm. de ident.: 18 – CDR1 de VHH11 (Chothia)

GRTFTTY

Sec. con núm. de ident.: 19 – CDR1 de VHH12 (Chothia)

GRTLSTNTY

Sec. con núm. de ident.: 20 – CDR1 de VHH1 y VHH2 (IMGT)

GLTFSSYR

Sec. con núm. de ident.: 21 – CDR1 de VHH3 (IMGT)

GSIFSINV

Sec. con núm. de ident.: 22 – CDR1 de VHH4 (IMGT)

GTSVSSNA

Sec. con núm. de ident.: 23 – CDR1 de VHH5 (IMGT)

GRTFSSYA

Sec. con núm. de ident.: 24 – CDR1 de VHH6 (IMGT)

GSSVSSDA

Sec. con núm. de ident.: 25 – CDR1 de VHH7 (IMGT)

RSIGSINV

Sec. con núm. de ident.: 26 – CDR1 de VHH9 (IMGT)

GRTFSTYR

Sec. con núm. de ident.: 27 – CDR1 de VHH10 (IMGT)

GFTFTRYA

Sec. con núm. de ident.: 28 – CDR1 de VHH11 (IMGT)

GRTFTTYR

Sec. con núm. de ident.: 29 – CDR1 de VHH12 (IMGT)

GRTLSENTYA

Sec. con núm. de ident.: 30 – CDR2 de VHH1 y VHH2 (Kabat)

AIDWNGRGTYRYRYADSVKG

Sec. con núm. de ident.: 31 – CDR2 de VHH3 (Kabat)

RINGGGITHYAESVKG

Sec. con núm. de ident.: 32 – CDR2 de VHH4 (Kabat)

FIDRIATTTIATSVKG

Sec. con núm. de ident.: 33 – CDR2 de VHH5 (Kabat)

AITWNGGTTYADSVKG

Sec. con núm. de ident.: 34 – CDR2 de VHH6 (Kabat)

FISGGGTTYADSVKG

Sec. con núm. de ident.: 35 – CDR2 de VHH7 (Kabat)

RITGGGSTHYAESVKG

Sec. con núm. de ident.: 36 – CDR2 de VHH9 (Kabat)

AISWSGGSTTYADPVKG

Sec. con núm. de ident.: 37 – CDR2 de VHH10 (Kabat)

AISWSGSSAGYGDSVKG

Sec. con núm. de ident.: 38 – CDR2 de VHH11 (Kabat)

AIRWSGGRTLYADSVKG

Sec. con núm. de ident.: 39 – CDR2 de VHH12 (Kabat)

SITWNGGSTSYADSVKG

Sec. con núm. de ident.: 40 – CDR2 de VHH1 y VHH2 (Chothia)

DWNGRGTYT

Sec. con núm. de ident.: 41 – CDR2 de VHH3 (Chothia)

NGGGI

Sec. con núm. de ident.: 42 – CDR2 de VHH4 (Chothia)

DRIAT

Sec. con núm. de ident.: 43 – CDR2 de VHH5 (Chothia)

TWNGGT

Sec. con núm. de ident.: 44 – CDR2 de VHH6 (Chothia)

SGGGT

Sec. con núm. de ident.: 45 – CDR2 de VHH7 (Chothia)

TGGGS

Sec. con núm. de ident.: 46 – CDR2 de VHH9 (Chothia)

SWSGGS

Sec. con núm. de ident.: 47 – CDR2 de VHH10 (Chothia)

SWSGSS

Sec. con núm. de ident.: 48 – CDR2 de VHH11 (Chothia)

RWSGGR

Sec. con núm. de ident.: 49 – CDR2 de VHH12 (Chothia)

TWNGGS

Sec. con núm. de ident.: 50 – CDR2 de VHH1 y VHH2 (IMGT)

IDWNGRGTTY

Sec. con núm. de ident.: 51 – CDR2 de VHH3 (IMGT)

INGGGIT

Sec. con núm. de ident.: 52 – CDR2 de VHH4 (IMGT)

IDRIATT

Sec. con núm. de ident.: 53 – CDR2 de VHH5 (IMGT)

ITWNGGTT

Sec. con núm. de ident.: 54 – CDR2 de VHH6 (IMGT)

ISGGGTT

Sec. con núm. de ident.: 55 – CDR2 de VHH7 (IMGT)

ITGGGST

Sec. con núm. de ident.: 56 – CDR2 de VHH9 (IMGT)

ISWSGGST

Sec. con núm. de ident.: 57 – CDR2 de VHH10 (IMGT)

ISWSGSSA

Sec. con núm. de ident.: 58 – CDR2 de VHH11 (IMGT)

IRWSGGRT

Sec. con núm. de ident.: 59 – CDR2 de VHH12 (IMGT)

ITWNGGST

Sec. con núm. de ident.: 60 – CDR3 de VHH1 (Kabat)

GSIDLNWYGGMDY

Sec. con núm. de ident.: 61 – CDR3 de VHH2 (Kabat)

TTVLTDPRVLNEYAT

Sec. con núm. de ident.: 62 – CDR3 de VHH3 (Kabat)

DVFGSSGYVETY

Sec. con núm. de ident.: 63 – CDR3 de VHH4 (Kabat)

PLTAR

Sec. con núm. de ident.: 64 – CDR3 de VHH5 (Kabat)

DPFNQGY

Sec. con núm. de ident.: 65 – CDR3 de VHH6 (Kabat)

PLTSR

Sec. con núm. de ident.: 66 – CDR3 de VHH7 (Kabat)

MVNPITAWGTIGVREIPDYDY

Sec. con núm. de ident.: 67 – CDR3 de VHH9 (Kabat)

DQRGY

Sec. con núm. de ident.: 68 – CDR3 de VHH10 (Kabat)

DPFNQGY

Sec. con núm. de ident.: 69 – CDR3 de VHH11 (Kabat)

DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

Sec. con núm. de ident.: 70 – CDR3 de VHH12 (Kabat)

ARYYVSGTYFPANY

Sec. con núm. de ident.: 71 – CDR3 de VHH1 (Chothia)

GSIDLNWYGGMDY

Sec. con núm. de ident.: 72 – CDR3 de VHH2 (Chothia)

TTVLTDPRVLNEYAT

Sec. con núm. de ident.: 73 – CDR3 de VHH3 (Chothia)

DVFGSSGYVETY

Sec. con núm. de ident.: 74 – CDR3 de VHH4 (Chothia)

PLTAR

Sec. con núm. de ident.: 75 – CDR3 de VHH5 (Chothia)

DPFNQGY

Sec. con núm. de ident.: 76 – CDR3 de VHH6 (Chothia)

PLTSR

Sec. con núm. de ident.: 77 – CDR3 de VHH7 (Chothia)

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

Sec. con núm. de ident.: 78 – CDR3 de VHH9 (Chothia)

DQRGY

Sec. con núm. de ident.: 79 – CDR3 de VHH10 (Chothia)

DPFNQGY

Sec. con núm. de ident.: 80 – CDR3 de VHH11 (Chothia)

DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

Sec. con núm. de ident.: 81 – CDR3 de VHH12 (Chothia)

ARYYVSGTYFPANY

Sec. con núm. de ident.: 82 – CDR3 de VHH1 (IMGT)

CAAGSIDLNWYGGMDY

Sec. con núm. de ident.: 83 – CDR3 de VHH2 (IMGT)

CAATTVLTDPRVLNEYAT

Sec. con núm. de ident.: 84 – CDR3 de VHH3 (IMGT)

KADVFGSSGYVETY

Sec. con núm. de ident.: 85 – CDR3 de VHH4 (IMGT)

NHPLTAR

Sec. con núm. de ident.: 86 – CDR3 de VHH5 (IMGT)

AADPFNQGY

Sec. con núm. de ident.: 87 – CDR3 de VHH6 (IMGT)

NHPLTSR

Sec. con núm. de ident.: 88 – CDR3 de VHH7 (IMGT)

ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

Sec. con núm. de ident.: 89 – CDR3 de VHH9 (IMGT)

NDQRGY

Sec. con núm. de ident.: 90 – CDR3 de VHH10 (IMGT)

AADPFNQGY

Sec. con núm. de ident.: 91 – CDR3 de VHH11 (IMGT)

AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

Sec. con núm. de ident.: 92 – CDR3 de VHH12 (IMGT)

AAARYYVSGTYFPANY

Sec. con núm. de ident.: 93 - Secuencia de aminoácidos de VHH1 – VH

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNG
RGTYYYRYYADSVKGRSTISRDNANTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGG
MDYWGQGTQVTVSS

Sec. con núm. de ident.: 94 - Secuencia de aminoácidos de VHH2 – VH

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNG
 RGTYRYYYADSVKGRSTISRDNANTVYLMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLN
 EYATWGQGTQVTVSS

Sec. con núm. de ident.: 95 - Secuencia de aminoácidos de VHH3 – VH

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGIT
 HYAESVKGRFTISRDNANTVYLMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQG
 TQVTVSS

Sec. con núm. de ident.: 96 - Secuencia de aminoácidos de VHH4 – VH

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFIDRIAT
 TTIATSVKGRFAITRDNANTVYLMNSLKPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS

Sec. con núm. de ident.: 97 - Secuencia de aminoácidos de VHH5 – VH

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWNG
 GTTYADSVKGRFTISRDNANTVYLMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQ
 VTVSS

Sec. con núm. de ident.: 98 - Secuencia de aminoácidos de VHH6 – VH

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAFISGGGT
 TTYADSVKGRFTISRDNNTKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS

Sec. con núm. de ident.: 99 - Secuencia de aminoácidos de VHH7 – VH

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRDLVARITGGGS
THYAESVKGRFTISRDNANTVYLMNSLEPEDTAVYYCASMVNPIITAWGTIGVREIP
DYDYWGQGTQVTVSS

Sec. con núm. de ident.: 100 - Secuencia de aminoácidos de VHH9 – VH

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGG
STTYADPVKGRFTISRDNANTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGYWGQGTQVTVSS

Sec. con núm. de ident.: 101 - Secuencia de aminoácidos de VHH10 – VH

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGSSA
GYGDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS

Sec. con núm. de ident.: 102 - Secuencia de aminoácidos de VHH11 – VH

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSG
GRTLYADSVKGRFTISRDNANTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPAD
SPAGYDYWGQGTQVTVSS

Sec. con núm. de ident.: 103 - Secuencia de aminoácidos de VHH12 – VH

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSTFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWN
GGSTSYADSVKGRFTITRDNANTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPAN
YWGQGTQVTVSS

Sec. con núm. de ident.: 104 - Proteína de Fc monomérica de enlazador de VHH1

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNG
RGTYRYRYADSVKGRSTISRDNANKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGG
MDYWGQGTQVTVSSEPCKTPKPQPPQLQPQNPPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREE
MTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSGFSRLASYLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Sec. con núm. de ident.: 105 - Proteína de Fc monomérica de enlazador de VHH2

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNG
RGTYRYRYADSVKGRSTISRDNANKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLN
EYATWGQGTQVTVSSEPCKTPKPQPPQLQPQNPPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSRE
EMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSGFSRLASYLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Sec. con núm. de ident.: 106 - Proteína de Fc monomérica de enlazador de VHH3

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGIT
HYAESVKGRFTISRDNANKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQG
TQVTVSSEPCKTPKPQPPQLQPQNPPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV

LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSL
SCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Sec. con núm. de ident.: 107 - Proteína de Fc monomérica de enlazador de VHH4

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFDRIA
TTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAVYYCXHPXTARWGQGTQVTVS
SEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Sec. con núm. de ident.: 108 - Proteína de Fc monomérica de enlazador de VHH5

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWNG
GTTYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQ
VTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Sec. con núm. de ident.: 109 - Proteína de Fc monomérica de enlazador de VHH6

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAFISGGG
TTTYADSVKGRFTISRDN TKNTVYLHMNSLKPEDTAVYYCNHPLTSRWGQGTQVTVS
SEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Sec. con núm. de ident.: 110 - Proteína de Fc monomérica de enlazador de VHH7

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRDLVARITGGGS
THYAESVKGRFTISRDN AKNTVYLMNSLEPEDTAVYYCASMVNPIITAWGTIGVREIP
DYDYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSRE
EMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVD
KSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Sec. con núm. de ident.: 111 - Proteína de Fc monomérica de enlazador de VHH9

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVA AISWSG
GSTTYADPVKGRFTISRDN AKNTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGYWGQGT LTV
SSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW

LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSGDFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Sec. con núm. de ident.: 112 - Proteína de Fc monomérica de enlazador de VHH10

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVAAISWSG
 SSAGYGDSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQ
 VTVSSEPCKTPKPQPPQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSC
 LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSGDFRLASYLTVDKSRWQQGNVF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Sec. con núm. de ident.: 113 - Proteína de Fc monomérica de enlazador de VHH11

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSG
 GRTLYADSVKGRFTISRDNANKNTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPAD
 SPAGYDYWGQGTQVTVSSEPCKTPKPQPPQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPS
 REEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSGDFRLASYLT
 VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Sec. con núm. de ident.: 114 - Proteína de Fc monomérica de enlazador de VHH12

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSEFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWN
 GGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPAN
 YWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFPP
 KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEM
 TKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVDKS
 RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Sec. con núm. de ident.: 115 - Cadena pesada de IgA

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKSSGGTSNNYAISWVRQAPGQGLDWMGGISPIFGS
 TAYAQKFQGRVTISADIFSNTAYMELNSLTSEDTAVYFCARHGNYYYYSGMDVWGQGT
 TVTVSSASPTSPKVFPLSLDSTPQDGNVVVACLQGGFFPQEPLSVTWSESGQNVTARN
 FPPSQDASGDLYTTSSQLTLPATQCPDGKSVTCHVKHYTNPSQDVTVPVPPPPCC
 HPRLSLHRPALEDLLLGSEANLTCTLTGLRDASGATFTWTPSSGKSAVQGPPERDLGG
 CYSVSSVLPGCAQPWNHGETFTCTAAHPELKTPLTANITKSGNTRPEVHLLPPPSEEL
 ALNELVTLTCLARGFSPKDVLRWLQGSQELPREKYLTWASRQEPSQGTTFVAVTSILR
 VAAEDWKKGDTFSCMVGHEALPLAFTQKTIDRLAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY

Sec. con núm. de ident.: 116 - Cadena ligera de IgA

QSALTQPPAVSGTPGQRVTISCSGSDSNIGRRSVNWWYQQFPGTAPKLLIYSNDQRPS
 VVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAEYYCAAWDDSLKGAVFGGGTQLTVLGQP

KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ
SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

Sec. con núm. de ident.: 117 - Cadena J de IgA

SRDSSASASRVAGITAQEDERIVLVDNKCKCARITSRIIRSSDPNEDIVERNIRIIVPLN
NRENISDPTSPLRTRFVYHLSDLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYTY
DRNKCYTAVVPLVYGGETKMOVETALTPDACYPD

Sec. con núm. de ident.: 118 - Dominio extracelular (ECD) de plgR humano

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEGYVSS
KYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVSLEVSQGPGL
LNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQKRKSLYKQIGLYPVLVIDSSGYVNPNTGRIR
LDIQGTGQLLFSVVINQLRLSDAGQYLCQAGDDSNSNKKNADLQVLKPEPELVYEDLR
GSVTFHCALGPEVANVAKFLCRQSSGENCDVVVNTLGKRAPAFEGRILLNPQDKDGS
FSVVITGLRKEDAGRYLCGAHSDGQLQEGSPIQAWQLFVNEESTIPRSPTVVKGVAG
SSVAVLCPYNRKESKSIKYWCLWEGAQNGRCPLLVDSEGWVKAQYEGRLSLLEEPG
NGTFTVILNQLTSRDAGFYWCLTNGDTLWRTTVEIKIIEGEPNLKVPGNVTAVLGETLK
VPCHFPCKFSSYEKYWCKWNNTGCQALPSQDEGPSKAFVNCDENSRLVSLTLNLVT
RADEGWYWCGVKQGHFYGETAAVYVAVEERKAAGSRDVSLAKADAAPDEKVLDSG
FREIENKAIQDPRLFAEEKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSRRHHHHH

Sec. con núm. de ident.: 119 - Dominio extracelular 1 (D1) de plgR humano

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEGYVSSK
YAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVSLEVGSHHHHHH

Sec. con núm. de ident.: 120 - Dominio extracelular 2 (D2) de plgR humano

SQGPGLLNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQKRKSLYKQIGLYPVLVIDSSGYVNP
NYTGRIRLDIQGTGQLLFSVINQLRLSDAGQYLCQAGDDSNSNKKNADLQVLKPEP
GSHHHHHH

Sec. con núm. de ident.: 121 - Dominio extracelular 3 (D3) de plgR humano

KPEPELVYEDLRGSVTFHCALGPEVANVAKFLCRQSSGENCDVVNTLGKRAPAFEG
RILLNPQDKDGSFSVVITGLRKEDAGRYLCGAHSDGQLQEGSPIQAWQLFVNEESTG
SHHHHHH

Sec. con núm. de ident.: 122 - Dominio extracelular 5 (D5) de plgR humano

GEPNLKVPGNVTAVLGETLKVPCFCKFSSYEKYWCKWNNTGCQALPSQDEGPSKA
FVNCDENSRLVSLTLNLVTRADEGWYWCGVKQGHFYGETAAVYVAVEERGSHHHHHH

Sec. con núm. de ident.: 123 - Dominio 1-dominio 2 extracelular (D1-D2) de plgR humano

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEGYVSS
KYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVSLEVSQGPGL

LNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQKRKSLYKQIGLYPVLVIDSSGYVNPNYTGRIR
LDIQGTGQLLFSVVINQLRLSDAGQYLCQAGDDSNSNKKKNADLQVLKPGSHHHHHH

Sec. con núm. de ident.: 124 - Dominio 2-dominio 3 extracelular (D2-D3) de plgR humano

SQGPGLLNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQKRKSLYKQIGLYPVLVIDSSGYVNP
NYTGRIRLDIQGTGQLLFSVVINQLRLSDAGQYLCQAGDDSNSNKKKNADLQVLKPEPE
LVYEDLRGSVTFHCALGPEVANVAKFLCRQSSGENCDVVNTLGKRAPAFEGRILLN
PQDKDGSFSVVITGLRKEDAGRYLCGAHSDGQLQEGSPIQAWQLFVNGSHHHHHH

Sec. con núm. de ident.: 125 - dominio 4-dominio 5 extracelular (D4-D5) de plgR humano

STIPRSPTVVKGVAGSSVAVLCPYNRKESKSIKYWCLWEGAQNGRCPLLVDSEGWW
KAQYEGRLSLLEPGNGTFTVILNQLTSRDAGFYWCLTNGDTLWRTTVEIKIIEGEPNL
KVPGNVTAVLGETLKVPCHFPCFSSYEKYWCKWNNTGCQALPSQDEGPSKAFVNC
DENSRLVSLTLNLVTRADEGWYWCGVKQGHFYGETAAVYVAVEERGSHHHHHH

Sec. con núm. de ident.: 126 – CDR1 de plgR de D1

GPQYASY

Sec. con núm. de ident.: 127 – CDR2 de plgR de D1

DDP

Sec. con núm. de ident.: 128 – CDR3 de plgR de D1

VGGVWSAD

Sec. con núm. de ident.: 129 - Dominio extracelular (ECD) de plgR de ratón

KSPIFGPQEVSSIEGDSVSITCYYPDTSVNRHTRKYWCRQGASGMCTTLISSNGYLSK
 EYSGRANLINFENNTFVINIEQLTQDDTGSYKCGLGTSNRGLSFDVSLEVSQVPELPS
 DTHVYTKDIGRNVTIECPFKRENAPSKKSLCKKTNQSCELVIDSTEKVNPSYIGRAKLF
 MKGTDLTVFYVNISHLTHNDAGLYICQAGEGPSADKKNVDLQVLAPEPELLYKDLRSSV
 TFECDLGREVANEAKYLCRMNKETCDVIINTLGKRDPDFEGRILITPKDDNGRFSVLITG
 LRKEDAGHYQCGAHSSGLPQEGWPIQTWQLFVNEESTIPNRRSVVKGVTGGSVAIAC
 PYNPKESSSLKYWCRWEGDGNGHCPVLVGTQAQVQEEYEGRLALFDQPGNGTYTVI
 LNQLTTEDAGFYWCLTNGDSRWRTTIELQVAEATREP NLEVTPQNATAVLGETFTVSC
 HYPCKFYSQEKYWCKWSNKGCHILPSHDEGARQSSVSCDQSSQLVSMTLNPVSKED
 EGWYWCGVKQGQTYGETTAIYIAVEERTRGSSHVNPTDANARAKVALEEEVVDSSISE
 KENKAIPNPGPFANEREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSKHHHHHH

Sec. con núm. de ident.: 130 - Región bisagra (AA)

EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK

Sec. con núm. de ident.: 131 - Región bisagra (ADN)

GAACCCAAGACACCAAAAACCACAACCACAACCACAACCTACAACCACAACCCAATC
 CTACAACAGAATCCAAGAGCCCCAAAA

Sec. con núm. de ident.: 132 - Secuencia de ADN de Fc monomérica de IgG1**humano**

AGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACC
CAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC
GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG
TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGT
GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC
CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCAAGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAGCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA
CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACG
GTGCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCAGACTCGCAAGCTATCTCACCGTGGA
CAAGAGCAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

Sec. con núm. de ident.: 146 - Secuencia de AA de Fc monomérica de IgG1 humano

SPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLD
SDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Sec. con núm. de ident.: 133 - Secuencia de ADN que codifica el VHH1

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGCTCTCT
GAAACTCGCCTGTGCAGCACCTGGACTTACCTTCAGTTCGTATCGCATGGGCTGG
TTCCGCCAGGCTCCAGGGCAGGAGCGTGAGTTTGTAGCAGCTATTGATTGGAAT
GGTCGTGGCACATATTATCGATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACCA
TTTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGATGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAACC
TGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAGCAGGTTCGATCGACCTTAAGTGGTAC
GGCGGCATGGACTACTGGGGCNANGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

Sec. con núm. de ident.: 134 - Secuencia de ADN que codifica el VHH2

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGCTCTCT
GAAACTCGCCTGTGCAGCACCTGGACTTACCTTCAGTTCGTATCGCATGGGCTGG
TTCCGCCAGGCTCCAGGGCAGGAGCGTGAGTTTGTAGCAGCTATTGATTGGAAT
GGTCGTGGCACATATTATCGATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACCA
TTTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAACC
TGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAGCTACTACGGTATTAAGTACCCTAGG
GTTCTTAATGAGTATGCCACATGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

Sec. con núm. de ident.: 135 - Secuencia de ADN que codifica el VHH3

CAGTTGCAGCTCGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAAGCATCTTCAGTATCAATGTTATGGGCTGG
TACCGCCAGGCTCCAGGGAAGCAGCGCGAGTTGGTCGCACGTATTAATGGAGGT
GGCATTACACACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACA

ACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAACCTGAGGACACAG
CCGCATATTACTGTAAGGCAGATGTGTTCCGGTAGTAGCGGGTACGTAGAAACCTA
CTGGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

Sec. con núm. de ident.: 136 - Secuencia de ADN que codifica el VHH4

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGCTCTCT
GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAACCTCCGTCAGTAGCAATGCCATGGGTTGG
TACCGCCAGGCTCCAGGGAAGCAGCGCGAGTGGGTCCGATTTATTGATCGTATT
GCTACCACGACGATTGCAACCTCCGTGAAGGGCCGATTCGCCATCACCAGAGAC
AACGCCAAGAACACGGTGTATCTCCAAATGAGCGGCCTGAAACCTGAGGACACA
GCCGTCTATTACTGTAATCATCCATTGACCGCTCGGTGGGGCCAGGGGACCCAG
GTCACCGTCTCCTCA

Sec. con núm. de ident.: 137 - Secuencia de ADN que codifica el VHH5

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGCTCTCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACGCACCTTCAGTAGCTATGCCATGGGCTG
GTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCGTGAGTTTGTAGCAGCTATTACCTGGAA
TGGTGGTACCACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAACCTGAGGACA
CGGCCGTTTATTACTGTGCAGCAGACCCATTCAACCAAGGCTACTGGGGCCAGG
GGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

Sec. con núm. de ident.: 138 - Secuencia de ADN que codifica el VHH6

GAGGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCT
GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAGCTCCGTCAGTAGCGATGCCATGGGTTG
GTACCGCCAGGCTCCAGGGAATCAGCGCGCGTGGGTCGCATTTATTTCTGGTGG
TGGTACCACAACCTATGCAGACTCCGTTAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGAC
AACACCAAGAACACGGTGTATCTCCACATGAACAGCCTGAAACCTGAAGACACAG
CCGTCTATTACTGTAATCATCCATTGACGTCTCGGTGGGGCCAGGGGACCCAGGT
CACCGTCTCCTCA

Sec. con núm. de ident.: 139 - Secuencia de ADN que codifica el VHH7

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGA
GACTCGCCTGTGTAGCCTCTAGAAGCATCGGCAGTATCAATGTTATGGGCTGGTACC
GCCAGGCTCCAGGGAAGCAGCGCGACTTGGTCGCACGTATTACTGGAGGTGGCAGT
ACACACTACGCAGAGTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAA
GAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGGAACCTGAGGACACGGCCGTTTATTA
CTGTGCGTCAATGGTAAACCCTATCATTACGGCTTGGGGTACGATTGGTGTGCGCGA
GATTCCCGACTATGACTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTACCGTCTCCTCA

Sec. con núm. de ident.: 140 - Secuencia de ADN que codifica el VHH10

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCACCCGCTATGCCATGGGCTGG
TTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCGATCGTTTGTAGCAGCTATTAGCTGGAGT
GGTAGTAGCGCAGGCTATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGA

GACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTAAACCTGAGGACA
CGGCCGTTTATTACTGTGCAGCAGACCCATTCAACCAAGGCTACTGGGGCCAGG
GGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

Sec. con núm. de ident.: 141 - Secuencia de ADN que codifica el VHH11

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGCTCTCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACGCACCTTCACTACCTATCGCATGGGCTGGTTCC
GCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCGAGAGTTTGTAGCAGCTATTCGCTGGAGTGGTGGT
CGCACATTGTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC
AAGAACACAGCGTATCTGCAAATGAACAACCTGAGACCTGAGGACACGGCCGTTTAT
TACTGTGCAGCAGATCTAGCCGAGTATAGTGGTACTTACTCCAGCCCTGCGGACTCC
CCCGCTGGGTATGACTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

Sec. con núm. de ident.: 142 - Secuencia de ADN que codifica el VHH12

CAGGTGCAGCTGGTCGAAACTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGACTCTCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACGCACCCTCAGCTTCAACACCTATGCCATG
GGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCGTGAATTTGTAGCCTCTATTACC
TGGAATGGTGGGAAGCACAAGCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATC
ACCAGAGACAACGCCAAGAACACGGCTACTCTGCGAATGAATAGCCTGCAGCCC
GACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAGCAGCCCGATACTATGTGAGTGGTACTT
ACTTCCCCGCGAATTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

Sec. con núm. de ident.: 143 - Secuencia de tallo ilustrativa de plgR humano

EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR

Sec. con núm. de ident.: 144 - Secuencia de tallo ilustrativa de plgR de ratón

EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK

Sec. con núm. de ident.: 145 - Secuencia de tallo ilustrativa de plgR de ratón

EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK

Sec. con núm. de ident.: 147 - Enlazador flexible ilustrativo 1

(EAAAK) n , en donde n es un entero de 1 a 20;

Sec. con núm. de ident.: 148 - Enlazador flexible ilustrativo 2

(GGGS) n , en donde n es un entero de 1 a 20;

Sec. con núm. de ident.: 149 - Enlazador flexible ilustrativo 3

(GGGS) n , en donde n es un entero de 1 a 20;

Sec. con núm. de ident.: 150 - Región bisagra ilustrativa 1

EPKSCDKTHTCPPCP

Sec. con núm. de ident.: 151 - Región bisagra ilustrativa 2

ERKCCVECPPCP

Sec. con núm. de ident.: 152 - Región bisagra ilustrativa 3

ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)₃

Sec. con núm. de ident.: 153 - Región bisagra ilustrativa 4

ESKYGPPCPSCP

Sec. con núm. de ident.: 154 - CDR1 de VHH1 y VHH2 (ilustrativa)

GLTFSSYRMG

Sec. con núm. de ident.: 155 - CDR1 de VHH3 (ilustrativa)

GSIFSINVMG

Sec. con núm. de ident.: 156 - CDR1 de VHH4 (ilustrativa)

GTSVSSNAMG

Sec. con núm. de ident.: 157 - CDR1 de VHH5 (ilustrativa)

GRTFSSYAMG

Sec. con núm. de ident.: 158 - CDR1 de VHH6 (ilustrativa)

GSSVSSDAMG

Sec. con núm. de ident.: 159 - CDR1 de VHH7 (ilustrativa)

RSIGSINVMG

Sec. con núm. de ident.: 160 - CDR1 de VHH9 (ilustrativa)

GRTFSTYRMG

Sec. con núm. de ident.: 161 - CDR1 de VHH10 (ilustrativa)

GFTFTRYAMG

Sec. con núm. de ident.: 162 - CDR1 de VHH11 (ilustrativa)

GRTFTTYRMG

Sec. con núm. de ident.: 163 - CDR1 de VHH12 (ilustrativa)

GRTLSEFNTYAMG

Sec. con núm. de ident.: 164 - CDR1 de VHH1 y VHH2 (Contact)

SSYRMG

Sec. con núm. de ident.: 165 – CDR1 de VHH3 (Contact)

SINVMG

Sec. con núm. de ident.: 166 – CDR1 de VHH4 (Contact)

SSNAMG

Sec. con núm. de ident.: 167 – CDR1 de VHH5 (Contact)

SSYAMG

Sec. con núm. de ident.: 168 – CDR1 de VHH6 (Contact)

SSDAMG

Sec. con núm. de ident.: 169 – CDR1 de VHH7 (Contact)

SINVMG

Sec. con núm. de ident.: 170 – CDR1 de VHH9 (Contact)

STYRMG

Sec. con núm. de ident.: 171 – CDR1 de VHH10 (Contact)

TRYAMG

Sec. con núm. de ident.: 172 – CDR1 de VHH11 (Contact)

TTYRMG

Sec. con núm. de ident.: 173 – CDR1 de VHH12 (Contact)

SFNTYAMG

Sec. con núm. de ident.: 174 – CDR1 de VHH1 y VHH2 (AbM)

GLTFSSYRMG

Sec. con núm. de ident.: 175 – CDR1 de VHH3 (AbM)

GSIFSINVMG

Sec. con núm. de ident.: 176 – CDR1 de VHH4 (AbM)

GTSVSSNAMG

Sec. con núm. de ident.: 177 – CDR1 de VHH5 (AbM)

GRTFSSYAMG

Sec. con núm. de ident.: 178 – CDR1 de VHH6 (AbM)

GSSVSSDAMG

Sec. con núm. de ident.: 179 – CDR1 de VHH7 (AbM)

RSIGSINVMG

Sec. con núm. de ident.: 180 – CDR1 de VHH9 (AbM)

GRTFSTYRMG

Sec. con núm. de ident.: 181 – CDR1 de VHH10 (AbM)

GFTFTRYAMG

Sec. con núm. de ident.: 182 – CDR1 de VHH11 (AbM)

GRTFTTYRMG

Sec. con núm. de ident.: 183 – CDR1 de VHH12 (AbM)

GRTLSEFNTYAMG

Sec. con núm. de ident.: 184 – CDR2 de VHH1 y VHH2 (ilustrativa)

AIDWNGRGTYRYYYADSVKG

Sec. con núm. de ident.: 185 – CDR2 de VHH3 (ilustrativa)

RINGGGITHYAESVKG

Sec. con núm. de ident.: 186 – CDR2 de VHH4 (ilustrativa)

FIDRIATTTIATSVKG

Sec. con núm. de ident.: 187 – CDR2 de VHH5 (ilustrativa)

AITWNGGTTYADSVKG

Sec. con núm. de ident.: 188 – CDR2 de VHH6 (ilustrativa)

FISGGGTTTYADSVKG

Sec. con núm. de ident.: 189 – CDR2 de VHH7 (ilustrativa)

RITGGGSTHYAESVKG

Sec. con núm. de ident.: 190 – CDR2 de VHH9 (ilustrativa)

AISWSGGSTTYADPVKG

Sec. con núm. de ident.: 191 – CDR2 de VHH10 (ilustrativa)

AISWSGSSAGYGDSVKG

Sec. con núm. de ident.: 192 – CDR2 de VHH11 (ilustrativa)

AIRWSGGRTLYADSVKG

Sec. con núm. de ident.: 193 – CDR2 de VHH12 (ilustrativa)

SITWNGGSTSYADSVKG

Sec. con núm. de ident.: 194 – CDR2 de VHH1 y VHH2 (Contact)

FVAAIDWNGRGTYRY

Sec. con núm. de ident.: 195 – CDR2 de VHH3 (Contact)

LVARINGGGITH

Sec. con núm. de ident.: 196 – CDR2 de VHH4 (Contact)

WVGFIATTT

Sec. con núm. de ident.: 197 – CDR2 de VHH5 (Contact)

FVAAITWNGGTTY

Sec. con núm. de ident.: 198 – CDR2 de VHH6 (Contact)

WVAFISGGGTTT

Sec. con núm. de ident.: 199 – CDR2 de VHH7 (Contact)

LVARITGGGSTH

Sec. con núm. de ident.: 200 – CDR2 de VHH9 (Contact)

FVAAISWSGGSTT

Sec. con núm. de ident.: 201 – CDR2 de VHH10 (Contact)

FVAAISWSGSSAG

Sec. con núm. de ident.: 202 – CDR2 de VHH11 (Contact)

FVAAIRWSGGRTL

Sec. con núm. de ident.: 203 – CDR2 de VHH12 (Contact)

FVASITWNGGSTS

Sec. con núm. de ident.: 204 – CDR2 de VHH1 y VHH2 (AbM)

AIDWNGRGTYRY

Sec. con núm. de ident.: 205 – CDR2 de VHH3 (AbM)

RINGGGITH

Sec. con núm. de ident.: 206 – CDR2 de VHH4 (AbM)

FIDRIATTT

Sec. con núm. de ident.: 207 – CDR2 de VHH5 (AbM)

AITWNGGTTY

Sec. con núm. de ident.: 208 – CDR2 de VHH6 (AbM)

FISGGGTTT

Sec. con núm. de ident.: 209 – CDR2 de VHH7 (AbM)

RITGGGSTH

Sec. con núm. de ident.: 210 – CDR2 de VHH9 (AbM)

AISWSGGSTT

Sec. con núm. de ident.: 211 – CDR2 de VHH10 (AbM)

AISWSGSSAG

Sec. con núm. de ident.: 212 – CDR2 de VHH11 (AbM)

AIRWSGGRTL

Sec. con núm. de ident.: 213 – CDR2 de VHH12 (AbM)

SITWNGGSTS

Sec. con núm. de ident.: 214 – CDR3 de VHH1 (ilustrativa)

GSIDLNWYGGMDY

Sec. con núm. de ident.: 215 – CDR3 de VHH2 (ilustrativa)

TTVLTDPRVLNEYAT

Sec. con núm. de ident.: 216 - CDR3 de VHH3 (ilustrativa)

DVFGSSGYVETY

Sec. con núm. de ident.: 217 - CDR3 de VHH4 (ilustrativa)

PLTAR

Sec. con núm. de ident.: 218 - CDR3 de VHH5 (ilustrativa)

DPFNQGY

Sec. con núm. de ident.: 219 - CDR3 de VHH6 (ilustrativa)

PLTSR

Sec. con núm. de ident.: 220 - CDR3 de VHH7 (ilustrativa)

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

Sec. con núm. de ident.: 221 - CDR3 de VHH9 (ilustrativa)

QRGY

Sec. con núm. de ident.: 222 - CDR3 de VHH10 (ilustrativa)

DPFNQGY

Sec. con núm. de ident.: 223 - CDR3 de VHH11 (ilustrativa)

DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

Sec. con núm. de ident.: 224 - CDR3 de VHH12 (ilustrativa)

ARYYVSGTYFPANY

Sec. con núm. de ident.: 225 - CDR3 de VHH1 (Contact)

AAGSIDLNWYGGMD

Sec. con núm. de ident.: 226 – CDR3 de VHH2 (Contact)

AATTVLTDPRVLNEYA

Sec. con núm. de ident.: 227 - CDR3 de VHH3 (Contact)

KADVFGSSGYVET

Sec. con núm. de ident.: 228 - CDR3 de VHH4 (Contact)

NHPLTA

Sec. con núm. de ident.: 229 - CDR3 de VHH5 (Contact)

AADPFNQG

Sec. con núm. de ident.: 230 - CDR3 de VHH6 (Contact)

NHPLTS

Sec. con núm. de ident.: 231 - CDR3 de VHH7 (Contact)

ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD

Sec. con núm. de ident.: 232 - CDR3 de VHH9 (Contact)

NDQRG

Sec. con núm. de ident.: 233 - CDR3 de VHH10 (Contact)

AADPFNQG

Sec. con núm. de ident.: 234 - CDR3 de VHH11 (Contact)

AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD

Sec. con núm. de ident.: 235 - CDR3 de VHH12 (Contact)

AAARYYVSGTYFPAN

Sec. con núm. de ident.: 236 – CDR3 de VHH1 (AbM)

GSIDLNWYGGMDY

Sec. con núm. de ident.: 237 - CDR3 de VHH2 (AbM)

TTVLTDPRVLNEYAT

Sec. con núm. de ident.: 238 – CDR3 de VHH3 (AbM)

DVFGSSGYVETY

Sec. con núm. de ident.: 239 – CDR3 de VHH4 (AbM)

PLTAR

Sec. con núm. de ident.: 240 – CDR3 de VHH5 (AbM)

DPFNQGY

Sec. con núm. de ident.: 241 – CDR3 de VHH6 (AbM)

PLTSR

Sec. con núm. de ident.: 242 – CDR3 de VHH7 (AbM)

MVNPITAWGTIGVREIPDYDY

Sec. con núm. de ident.: 243 – CDR3 de VHH9 (AbM)

QRGY

Sec. con núm. de ident.: 244 – CDR3 de VHH10 (AbM)

DPFNQGY

Sec. con núm. de ident.: 245 – CDR3 de VHH11 (AbM)

DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

Sec. con núm. de ident.: 246 - CDR3 de VHH12 (AbM)

ARYYVSGTYFPANY

Sec. con núm. de ident.: 247 - hplgR 073

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFDRIAT
TTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYVLQMSG LKPEDTAVYYCXHPXTARWGQGTQVTVSS

Sec. con núm. de ident.: 248 - hplgR 201

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPN SKYAMAWFRRAPGKEREFQAAINWSG
ANTYYGDSVKGRFTISRDN AKNTVTLQMNNLNPEDTAVYYCAADN RAYTYHTFDYYQ
TDASYVYW GQGTQVTVSS

Sec. con núm. de ident.: 249 - mplgR 349

QLQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGR TFSTSTMGWFRQAPGKEREFVAAIQWSSA
SASTYYYYADSVKGRFTISRDN ARNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCANLVFRVGALKER
DDYWGQGTQVTVSS

Sec. con núm. de ident.: 250 - hplgR D1

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEGYVSS
KYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVSLEVS

Sec. con núm. de ident.: 251 - mplgR D1

KSPIFGPQEVSSI EGDSVSITCYYPDTSVNRHTRKYWCRQGASGMCTTLISSNGYLSK
EYSGRANLINFPENNTFVINIEQLTQDDTGSYKCGLGTSNRGLSFDVSLEVS

Sec. con núm. de ident.: 252 - Consenso

KSPIFGPX₁EVX₂SIEGX₃SVSITCYYPX₄TSVNRHTRKYWCRQGAX₅GX₆CX₇TLISSX₈G
 YLSX₉X₁₀YAGRANLX₁₁NFPENX₁₂TFVINIX₁₃QLSQDDSGX₁₄YKCGLGX₁₅X₁₆X₁₇RGLS
 FDVSLEVS

X₁ es E o Q, X₂ es N o S, X₃ es N o D, X₄ es P o D, X₅ es R o S, X₆ es G o M, X₇ es I
 o T, X₈ es E o N, X₉ es S o K, X₁₀ es K o E, X₁₁ es T o I, X₁₂ es G o N, X₁₃ es A o E,
 X₁₄ es R o S, X₁₅ es I o T, X₁₆ es N o S, X₁₇ es S o N

Sec. con núm. de ident.: 253 - tplgR D1

RVTTVGDLAVLEGRSVMIPCHYGPQYASYVKYWCRGSVKDLCTSLVRSDAPRGPA
 AAGEDKVV MFDDPVQQVFTVTMTLQKEDSGWYWCGVEVGGVWSADVTASLHINVIQ

Sec. con núm. de ident.: 254 - hplgR D1

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEGYVSS
 KYAGRANLTNFPENGTFVFNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVSLEV

Sec. con núm. de ident.: 255 - hD1 tCDR1

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPGPQYASYRKYWCRQGARGGCITLISSEGYVSSK
 YAGRANLTNFPENGTFVFNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVSLEV

Sec. con núm. de ident.: 256 - hD1 tCDR2

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSDAPVSS
 KYAGRANLTNFPENGTFVFNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVSLEV

Sec. con núm. de ident.: 257 - hD1 tCDR3

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEGYVSS
KYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGVGGVWSADLSFDVSLEV

Sec. con núm. de ident.: 258 – CDR1 de VHH9 (Kabat)

FTTYRMG

Sec. con núm. de ident.: 259 - CDR1 de VHH10 (Kabat) - alternativa

TYRMG

Sec. con núm. de ident.: 260 - CDR2 de VHH1 y VHH2 (Chothia) - alternativa

WNGRGTY

Sec. con núm. de ident.: 261 - CDR2 de VHH3 (Chothia) - alternativa

GGG

Sec. con núm. de ident.: 262 - CDR2 de VHH4 (Chothia) - alternativa

RIA

Sec. con núm. de ident.: 263 - CDR2 de VHH5 (Chothia) - alternativa

WNGG

Sec. con núm. de ident.: 264 - CDR2 de VHH6 (Chothia) - alternativa

GGG

Sec. con núm. de ident.: 265 - CDR2 de VHH7 (Chothia) - alternativa

GGG

Sec. con núm. de ident.: 266 - CDR2 de VHH9 (Chothia) - alternativa

WSGG

Sec. con núm. de ident.: 267 - CDR2 de VHH10 (Chothia) - alternativa

WSGS

Sec. con núm. de ident.: 268 - CDR2 de VHH11 (Chothia) - alternativa

WSGG

Sec. con núm. de ident.: 269 - CDR2 de VHH12 (Chothia) - alternativa

WNGG

Sec. con núm. de ident.: 270 - CDR2 de VHH1 y VHH2 (Chothia) - alternativa

IDWNGRGTYR

Sec. con núm. de ident.: 271 - CDR3 de VHH9 (Kabat) - alternativa

QRGY

Sec. con núm. de ident.: 272 - CDR3 de VHH1 (Chothia) - alternativa

SIDLNWYGGMD

Sec. con núm. de ident.: 273 - CDR3 de VHH2 (Chothia) - alternativa

TVLTDPRVLNEYA

Sec. con núm. de ident.: 274 - CDR3 de VHH3 (Chothia) - alternativa

VFGSSGYVET

Sec. con núm. de ident.: 275 - CDR3 de VHH4 (Chothia) - alternativa

LTA

Sec. con núm. de ident.: 276 - CDR3 de VHH5 (Chothia) - alternativa

PFNQG

Sec. con núm. de ident.: 277 - CDR3 de VHH6 (Chothia) - alternativa

LTS

Sec. con núm. de ident.: 278 - CDR3 de VHH7 (Chothia) - alternativa

VNPIITAWGTIGVREIPDYD

Sec. con núm. de ident.: 279 - CDR3 de VHH9 (Chothia) - alternativa

RG

Sec. con núm. de ident.: 280 - CDR3 de VHH10 (Chothia) - alternativa

PFNQG

Sec. con núm. de ident.: 281 - CDR3 de VHH11 (Chothia) - alternativa

LAEYSGTYSSPADSPAGYD

Sec. con núm. de ident.: 282 - CDR3 de VHH12 (Chothia) - alternativa

RYYVSGTYFPAN

Sec. con núm. de ident.: 283 - CDR3 de VHH1 (IMGT)- alternativa

AAGSIDLNWYGGMDY

Sec. con núm. de ident.: 284 - CDR3 de VHH2 (IMGT)- alternativa

AATTVLTDPRVLNEYAT