

**A61K 38/00** (2007.10) **A61K 38/02** (2007.10)

**A61K 38/16** (2007.10) **C07K 2/00** (2007.10)

**C07K 7/08** (2007.10) **C07K 1/00** (2007.10)

**C07K 1/14** (2007.10) **C07K 1/107** (2007.10)

(22) Data de pedido: **2005.09.26**

(30) Prioridade(s): **2004.09.29 US 614280 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.06.20**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.07.21**  
**206/2010**

(73) Titular(es):

**THE ROCKEFELLER UNIVERSITY**  
**1230 YORK AVENUE, BOX 81 NEW YORK, NY**  
**10021** US

**THE ADMINISTRATORS OF THE TULANE**  
**EDUCATIONAL FUND** US

(72) Inventor(es):

**ROBERT F. GARRY** US  
**JANE A. MCKEATING** GB

(74) Mandatário:

**MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA**  
**AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA** PT

(54) Epígrafe: **INIBIDORES DO VÍRUS DA HEPATITE C**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIZ RESPEITO A MÉTODOS NOS QUAIS SÃO UTILIZADOS PÉPTIDOS OU DERIVADOS DE PÉPTIDOS PARA INIBIR UMA INFECÇÃO COM O VÍRUS DA HEPATITE C. A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR BASE, EM PARTE, A DESCOBERTA DE QUE A GLICOPROTEÍNA E2 DO INVÓLUCRO DO VÍRUS DA HEPATITE C POSSUI DOMÍNIOS QUE NÃO FORAM AINDA DESCRITOS QUE SÃO IMPORTANTES PARA AS INTERACÇÕES COM AS PROTEÍNAS CELULARES OU VIRAIS, NECESSÁRIAS PARA AS FASES INICIAIS DA INFECÇÃO COM O VHC. A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA PÉPTIDOS E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO E PARA A PROFILAXIA DE DOENÇAS INDUZIDAS PELO VÍRUS DA HEPATITE C E DE VÍRUS ASSOCIADOS A ESTE.

**RESUMO****"INIBIDORES DO VÍRUS DA HEPATITE C"**

A presente invenção diz respeito a métodos nos quais são utilizados péptidos ou derivados de péptidos para inibir uma infecção com o vírus da hepatite C. A presente invenção tem por base, em parte, a descoberta de que a glicoproteína E2 do invólucro do vírus da hepatite C possui domínios que não foram ainda descritos que são importantes para as interacções com as proteínas celulares ou virais, necessárias para as fases iniciais da infecção com o VHC. A presente invenção proporciona péptidos e métodos para o tratamento e para a profilaxia de doenças induzidas pelo vírus da hepatite C e de vírus associados a este.

## DESCRIÇÃO

### **"INIBIDORES DO VÍRUS DA HEPATITE C"**

#### CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a péptidos e à sua utilização no tratamento ou na prevenção de infecções com o vírus da hepatite C (VHC).

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os vírus precisam de infectar as células hospedeiras para se replicarem, produzir uma infecção que alastre e provocar uma doença. Para uma infecção com vírus que possuem um invólucro é necessário ocorrer a ligação do virão a uma ou várias estruturas na superfície celular (Flint e McKeating, 2000). O passo inicial pode consistir numa ligação não específica de baixa afinidade (Barth *et al.*, 2003). Subsequentemente, o vírus liga-se com uma afinidade elevada aos receptores primários e depois, em alguns casos, aos receptores secundários e aos co-receptores (Bartosch *et al.*, 2003; Hsu *et al.*, 2003; Roccasecca *et al.*, 2003; Cormier *et al.*, 2003; Pohlmann *et al.*, 2003; Zhang *et al.*, 2004). Os passos de ligação à superfície celular podem estar associados a diversos rearranjos estruturais nas proteínas de superfície do virão e a alterações nas interações proteína-proteína entre as proteínas da superfície viral (Jardetsky e Lamb, 2004; Modis *et al.*, 2004; Bressanelli *et al.*, 2004; Gibbons *et al.*, 2004). Os passos finais podem expor o péptido de fusão, um domínio hidrofóbico de uma glicoproteína viral que é capaz de interagir com as membranas celulares (Flint *et al.*, 1999; Allison *et al.*, 2001). Em alguns casos, a ligação do vírus aos receptores da superfície celular dá início à absorção dos vírus através de vias endocíticas, ou vias vesiculares semelhantes (Garry e Dash, 2003; Jardetsky

e Lamb, 2004). A exposição a condições mais acídicas nas vesículas pode desencadear alterações conformacionais nas proteínas da superfície viral, incluindo as expostas ao péptido de fusão (Kuhn *et al.*, 2002; Lescar *et al.*, 2001). Para a maioria dos vírus, a ligação ao receptor celular consiste principalmente na função de uma proteína da superfície viral, ao passo que a fusão das membranas viral e celular consiste principalmente na função de uma outra proteína da superfície viral. Como exemplo de um vírus com uma proteína diferente de ligação ao receptor e de fusão refere-se o VIH. A proteína de ligação ao receptor de VIH é uma glicoproteína de superfície (SU; gp120) e a proteína de fusão é uma glicoproteína transmembranar (TM; gp41) (Kwong *et al.*, 1998; Gallaher *et al.*, 1987; 1989). A maioria dos vírus com proteínas de fusão de classe I, em que o péptido de fusão está localizado no terminal amino ou próximo deste, por exemplo, retrovírus, ortomixovírus, paramixovírus, arenavírus e coronavírus, utilizam apenas uma proteínas para a ligação ao receptor e uma outra para a fusão (Wilson *et al.*, 1981; Gallaher *et al.*, 1996; 2001). Os alfavírus, que possuem uma proteína de fusão de classe II, com um péptido de fusão interno, também utilizam principalmente uma proteína para a ligação ao receptor e uma outra proteína para a fusão das membranas viral e celular (Straus e Straus, 1994). A proteína (E) do invólucro codificada por membros dos género flavivírus da família *Flaviviridae* possui um péptido de fusão interno, o qual serve para a ligação ao receptor e para a função de fusão (Allison *et al.*, 2001).

O vírus da hepatite C codifica duas glicoproteínas do invólucro, E1 (gp35) e E2 (gp70), as quais possuem domínios de ancoragem transmembranares no terminal C (Flint e McKeating, 2000). A E2 interage com diversas proteínas da superfície das células (CD81, SR-BI e L-SIGN) o que sugere que é a proteína de ligação ao receptor do VHC (McKeating,

2004). A função da E1 é menos clara e pode actuar como acompanhante da E2 (Flint *et al.*, 1999; Garry e Dash, 2003). Os péptidos sintéticos que correspondem à E2 do vírus da hepatite C podem bloquear infecções mediadas pelo vírus da hepatite C. Determinações estruturais da E2 do vírus da hepatite C permitiram identificar diversas características, até então desconhecidas, da E2 do vírus da hepatite C para o desenvolvimento de fármacos e de vacinas.

A família dos flavivírus compreende diversos patogénios humanos e de animais importantes. O vírus da hepatite C (VHC) constitui a causa viral principal de hepatite crónica, cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (Poynard *et al.*, 2003). Apenas nos Estados Unidos, estima-se que cerca de 4 milhões de pessoas estejam infectadas com o VHC. Este número representa um número cerca de quatro vezes superior ao número de pessoas infectadas com VIH. Nos Estados Unidos, em cada ano, ocorrem entre 30000 e 50000 novas infecções com VHC e morrem cerca de 15000 a 20000 pessoas. Além do mais, prevê-se que este número aumente dramaticamente devido à porção substancial de indivíduos infectados com VHC que apresentam uma fraca resposta ou mesmo nenhuma aos únicos fármacos aprovados para terapêutica (isto é, tratamento com interferões e/ou ribavirina). A infecção com o VHC propaga-se principalmente através da partilha de agulhas no grupo dos toxicodependentes, embora haja algum risco a partir de acidentes com agulhas, de produtos sanguíneos anteriores a 1992, diálise sanguínea crónica e contacto sexual frequente. Os tratamentos actuais para o VHC utilizando ribavirina e interferão custam aproximadamente entre \$8000 e \$20000 por ano, e apresentam apenas um sucesso parcial em cerca de metade dos pacientes tratados. No total, cerca de 80% dos portadores do VHC padecem de hepatite crónica e cirrose, e entre estes 25% irão desenvolver doenças terminais de fígado ou carcinoma hepatocelular (HCC)

(Colombo, 2000). A doença de etapa final com VHC constitui a indicação mais frequente para os transplantes hepáticos, sendo o seu custo entre \$250000 e \$300000. Assim, são extremamente necessários melhores fármacos para tratar infecções com VHC e uma vacina eficaz para a prevenção de infecções com VHC.

#### DESCRIÇÃO ABREVIADA DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a composições, tais como definidas nas reivindicações, que compreendem péptidos ou derivados de péptidos e a métodos que utilizam tais composições para o tratamento, para a prevenção ou para a inibição de infecções com o vírus da hepatite C (VHC) e com vírus associados a este. O inventor concluiu que a glicoproteína E2 codificada pelo VHC (bem como os análogos de vírus associados a este) apresenta domínios que ainda não foram descritos, os quais são importantes para a(s) interacção(ões) e para os rearranjos de E2 com E2 e/ou E1, para interacções com afinidade elevada com receptores celulares ou para interacções proteína-proteína E2 e E1-E2 que ocorrem antes da fusão virão:membrana celular. Assim, a presente invenção proporciona péptidos e métodos para o tratamento e para a profilaxia de doenças induzidas pelo VHC e por vírus associados a este.

A presente invenção diz que a glicoproteína E2 do invólucro do VHC apresenta diversos domínios que podem ser o alvo de péptidos sintéticos para bloquear a infecção e a patogénese. As regiões E2 de VHC são importantes para a ligação do VHC aos seus receptores de afinidade reduzida ou elevada, para rearranjos de E2 ou para interacções proteína-proteína de E2 que ocorrem antes da fusão virão:membrana celular. A presente invenção também diz respeito e proporciona péptidos sintéticos, tais como definidos nas reivindicações, os quais podem inibir a

ligação ao receptor e outros passos pré-fusão mediados por E2 de VHC.

As características da glicoproteína 2 do invólucro do vírus da hepatite C aqui identificadas proporcionam linhas de orientação para o desenvolvimento de vacinas e/ou de fármacos para a prevenção ou para o tratamento de infecções com o vírus da hepatite C. O alvo dos péptidos é a E2, que a proteína de ligação ao receptor de VHC. Embora tenham sido já desenvolvidas proteínas, tais como CD4 solúvel, quemocinas e anticorpos que bloqueiam a infecção por serem direccionadas às interacções de ligação do receptor virão, não foram ainda descritos os miméticos peptídicos de proteínas da superfície viral que bloqueiam estes e outros passos pré-fusão. Antes de se encontrarem disponíveis os dados de estrutura obtidos por raios X (Qureshi *et al.*, 1990; Wild, *et al.*, 1993; 1994), foram desenvolvidos diversos inibidores de VIH-1 potentes com base no modelo de proteínas de fusão para o VIH-1 de 'Gallaher TM' (Gallaher *et al.*, 1989). Um destes inibidores, o péptido FUZEON<sup>®</sup> (também designado por enfuvirtida, DP178; T20) demonstrou reduzir substancialmente a carga de VIH-1 em pacientes com SIDA, em ensaios clínicos (Lalezari, *et al.*, 2003). Os fármacos de péptidos, os quais constituem o objecto da presente invenção, também foram desenvolvidos na ausência de dados estruturais por raios X. O FUZEON<sup>®</sup> é dirigido à proteína de fusão do VIH e às etapas da entrada de VIH que implicam a fusão entre as membranas viral e celular. Há determinados péptidos inibidores da E2 do vírus da hepatite C humana que são dirigidos a etapas diferentes do ciclo de replicação viral do que os que são o alvo do FUZEON<sup>®</sup> e por outros inibidores peptídicos virais conhecidos. Os fármacos de péptidos à base de E2 deverão ter um desenvolvimento relativamente fácil, com base na identificação da requerente dos domínios E2 que podem ser o alvo de péptidos sintéticos para bloquear a infecção e a patogénese. Uma vez

que tenha sido descrito um inibidor peptídico eficaz será possível desenvolver um fármaco não peptídico.

De um modo mais específico, a presente invenção proporciona composições para o tratamento ou para a prevenção de infecção com o vírus da hepatite C. A invenção diz respeito à descoberta, tal como aqui descrita, dos domínios da E2 do vírus da hepatite C, os quais podem ser o alvo de péptidos sintéticos para bloquear as infecções e a patogénese. Os péptidos ou os derivados de péptidos podem inibir a ligação ao receptor do vírus da hepatite C, os rearranjos estruturais da E2 ou as interações proteína-proteína, ou outros passos pré-fusão. A presente invenção proporciona a sua utilização para o tratamento e para a profilaxia de doenças induzidas pelo vírus da hepatite C.

De acordo com diversas variantes, a invenção proporciona composições farmacêuticas que compreendem um ou vários péptidos seleccionados entre o conjunto constituído por uma qualquer das sequências compreendidas entre a SEQ ID NO: 1 e SEQ ID NO: 42.

Um aminoácido homólogo é um aminoácido com uma semelhança química ou funcional em relação a um outro aminoácido. com conjuntos de aminoácidos homólogos refere-se: os aminoácidos não polares: alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptofano e metionina; os aminoácidos neutros polares: glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina e glutamina; os aminoácidos hidrofóbicos: leucina, isoleucina, valina, metionina, alanina, fenilalanina; os aminoácidos básicos: lisina, arginina, histidina; os aminoácidos ácidos e as suas amidas: ácido aspártico, asparagina, ácido glutâmico, glutamina; os aminoácidos aromáticos: tirosina, triptofano, fenilalanina, histidina; os álcoois de aminoácidos: serina, treonina; e os aminoácidos pequenos: glicina, prolina.

Tais péptidos também podem compreender, por exemplo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, um ou vários D-aminoácidos.

De acordo com diversos aspectos desta variante, a invenção proporciona composições que compreendem um ou vários péptidos que possuem um ou vários dos seguintes traços:

A) péptidos que possuem a sequência de aminoácidos seleccionado entre qualquer uma das SEQ ID NO: 1 e SEQ ID NO: 42, em que a extremidade do terminal N do péptido termina num grupo amino e a extremidade do terminal C termina num grupo carboxilo;

B) péptidos que possuem a sequência de aminoácidos seleccionada entre qualquer uma das SEQ ID NO: 1 e SEQ ID NO: 42, em que a extremidade no terminal N do péptido termina num radical seleccionado entre o conjunto constituído por: um grupo acetilo, um grupo hidrofóbico, um grupo carbobenzoxilo, um grupo dansilo, um grupo t-butoxicarbonilo ou um grupo veicular macromolecular, seleccionado entre um conjugado de lípidos, um polietileno-glicol ou um carbo-hidrato e/ou em que a extremidade no terminal C do péptido termina num radical seleccionado entre o conjunto constituído por um grupo amidogénio, um grupo hidrofóbico, um grupo t-butoxi-carbonilo, ou um grupo macromolecular, seleccionado entre um conjugado de lípidos, polietileno-glicol ou um carbo-hidrato;

C) péptidos que possuem a sequência de aminoácidos seleccionada entre qualquer uma das SEQ ID NO: 1 e SEQ ID NO: 42, com a excepção de existir pelo menos uma ligação que liga resíduos de aminoácidos adjacentes que é uma ligação não peptídica;

D) péptidos que possuem a sequência de aminoácidos seleccionada entre qualquer uma das SEQ ID NO: 1 e SEQ ID NO: 42, com a excepção de existir pelo menos um resíduo aminoácidos que possui a configuração de isómero D.

A presente invenção também proporciona anticorpos purificados que reagem de forma específica com um ou vários dos péptidos descritos antes.

A presente invenção também proporciona composições farmacêuticas para o tratamento ou para a prevenção de infecções com o VHC, nas quais a composição compreende um ou vários dos péptidos e/ou dos anticorpos, conforme descritos antes.

Há outros aspectos da invenção, os quais são descritos nas reivindicações.

#### Abreviaturas

VHC - vírus da hepatite C

HSA - soro de albumina humana

#### DESCRIÇÃO ABREVIADA DOS DESENHOS

Figura 1: alinhamento das sequências do péptido E2 de proteína a partir de duas estirpes do vírus da hepatite C que mostra as localizações dos péptidos activos. Foram alinhadas sequências E2 obtidas a partir de H77, uma estirpe de genótipo 1a do VHC e uma estirpe 1b um genótipo J4 de VHC. O símbolo ":" designa aminoácidos iguais e o símbolo "." Designa um aminoácido semelhante nas duas sequências. As barras colocadas por cima ou em baixo da sequência de péptido indicam as localizações dos péptidos, as quais são numeradas de acordo com o apresentado nos quadros 7 e 8, e que inibem as infecções com um pseudotipo de VHC.

Figura 2: especificidade dos péptidos inibitórios de E2 de VHC. Os péptidos de E2, numerados de acordo com o descrito nos quadros 7 e 8, foram adicionados a pseudotipos que contêm as proteínas nucleares de VIH e de E1 e E2 de VHC, da superfície do vírus da leucemia de murinos e de glicoproteínas transmembranares (SU e TM) ou de glicoproteína do vírus de estomatite vesicular (G). Os

sobrenadantes também foram tratados com o veículo DMSO por si só ou com um AcM (anticorpo monoclonal) para E2 de VHC, o qual é conhecido para neutralizar as infecções com o pseudotipo. O péptido tratado e os pseudotipos de controlo foram adicionados às células, as quais foram mantidas a incubar a 37°C durante 72 horas. Os lisados de células foram então testados quando a actividade de luciferase conforme descrito (Hsu *et al.*, 2003).

Figura 3: estruturas de glicoproteínas E2 de hepacivírus que apresentam as localizações dos péptidos activos, numerados de acordo com o descrito nos quadros 7 e 8. Construiu-se um modelo bidimensional da proteína E2 do invólucro de VHC utilizando uma ferramenta informática de proteómica e efectuou-se a comparação com outras proteínas de ligação ao receptor de outros vírus de ARN. Estão indicadas as sequências que proporcionaram uma redução superior a 70% em termos de capacidade de infecção do pseudotipo de VHC.

Figura 4: modelo que ilustra o local de pré-fusão da acção dos péptidos E2 de VHC. Painel A. Perturbação dos péptidos E2 das interacções E1-E2 ou das interacções E2-E2 em virões de VHC. Painel B: perturbação de E2 de VHC de interacções entre virão de VHC-receptor.

#### DESCRIÇÃO MINUCIOSA DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a composições e às utilizações de tais composições para a prevenção ou para o tratamento de infecções com o VHC. Em teoria, prevê-se que as composições e utilizações apresentadas sejam efectuadas por meio da inibição da fusão entre o invólucro do virão e a membrana celular, processo este que transporta o genoma viral para o citoplasma celular.

De acordo com várias variantes, a invenção proporciona a identificação e a sequência de péptidos que inibem o VHC, que representam porções específicas da glicoproteína E2 do

VHC. Crê-se que estas proteínas de péptidos E2 actuem por meio de interferência com a ligação ao receptor ou com o seu bloqueio. Tais péptidos incluem os péptidos representados pelas SEQ ID NOs: 1 a 42 e seus derivados, conforme a seguir descrito.

De acordo com aspectos particulares desta variante da invenção, as composições que compreendem os péptidos que correspondem à glicoproteína E2 do invólucro do VHC são úteis em intervalos grandes de doses (conforme ilustrado no exemplo 1, estes péptidos são eficazes na inibição da fusão do VHC com células).

Para melhor clarificar a invenção, mas sem que isso constitua qualquer limitação, a descrição da presente invenção irá ser dividida nas seguintes subsecções.

(i) Péptidos da invenção

(ii) Utilizações da invenção (incluindo composições e utilizações dos péptidos)

Quadro 1: péptido 1 inibidor de E2 do VHC

PROTEÍNA	SEQUÊNCIA*
HCV E2 a	X-LVGLLLTPGAKQNIQLINTNGSWHINS-Z (SEQ ID NO:1)
HCV E2 b	X-FTSLFSSGASQKIQLVNTNGSWHINR Z (SEQ ID NO:7)
HCV E2 a	X-LAGLFTSGAKQNIQLINTNGSWHINR-Z (SEQ ID NO:8)
HCV E2 b	X-FTSFFTRGPSQNLQLVNSNGSWHINS-Z (SEQ ID NO:9)
HCV E2 a	X-LANLFSSGSKQNLQLINSNGSWHINR-Z (SEQ ID NO:10)
HCV E2 as	X-LTSFFNPGPQRQLQFVNTNGSWHINS-Z (SEQ ID NO:11)
HCV E2 a	X-FASLLTPGAKQNIQLINTNGSWHINR-Z (SEQ ID NO:12)

Quadro 2: péptido 2 inibidor de E2 do VHC

PROTEÍNA	SEQUÊNCIA*
HCV E2 1a	X-CNESLNTGWLGLFYQH-Z (SEQ ID NO:2)
HCV E2 1b	X-CNDSLHTGFLAALFYTH-Z (SEQ ID NO:13)
HCV E2 2a	X-CNDSLNTGFIASLFYTY-Z (SEQ ID NO:14)
HCV E2 3b	X-CNDSLNTGFIAGLFYYH-Z (SEQ ID NO:15)

HCV E2 4a	X-CNDSLNTGFLASLFYTH-Z (SEQ ID NO:16)
HCV E2 5a	X-CNDSLQTGFIAGLMYAH-Z (SEQ ID NO:17)
HCV E2 6a	X-CNDSLQTGFLASLFYTH-Z (SEQ ID NO:18)

Quadro 3: péptido 3 inibidor de E2 do VHC

PROTEÍNA	SEQUÊNCIA*
HCV E2 1a	X-YSWGANDTDVFLNNTTRPPLGNWFGCTWMNSTGF-Z (SEQ ID NO:3)
HCV E2 1b	X-YSWGENETDVMLLNTRPPQGNWFOCTWMNSTGF-Z (SEQ ID NO:19)
HCV E2 2a	X-YTWGENETDVFILNSTRPPGGSWFGGTWMNSTGF-Z (SEQ ID NO:20)
HCV E2 3b	X-YRFGVNESDVFLLTSLRPPQGRWFGCVWMNSTGF-Z (SEQ ID NO:21)
HCV E24a	X-YTWGENETDVFLLNSTRPPHGAWFGCVWMNSTGF-Z (SEQ ID NO:22)
HCV E2 5a	X-YNWGSNETDILLNIRPPAGNWFCTWMNSTGF-Z (SEQ ID NO:23)
HCV E2 6a	X-YTWGENETDVFMLESLRPPTGGWFGCTWMNSTGF-Z (SEQ ID NO:24)

Quadro 4: péptido 4 inibidor de E2 do VHC

PROTEÍNA	SEQUÊNCIA*
HCV E2 1a	X-DYPYRLWHYPCTINYTIFKVRMYVGGV-Z (SEQ ID NO:4)
HCV E2 1b	X-DYPYRLWHYPCTLNFSIFKVRMYVGGV-Z (SEQ ID NO:25)
HCV E2 2a	X-DYPYRLWHYPCTINYTIFKIRMYVGGV-Z (SEQ ID NO:26)
HCV E2 3b	X-DYPYRLWHYPCTVNF SIFKVRMFVGGH-Z (SEQ ID NO:27)
HCV E2 4a	X-DYPYRLWHFPCTANFSVFNIRTFVGGI-Z (SEQ ID NO:28)
HCV E2 5a	X-HYPYRLWHYPCTVNYTIFKVRMFIGGL-Z (SEQ ID NO:29)
HCV E2 6a	X-DYAYRLWHYPCTVNF TLHKVRMFVGGT-Z (SEQ ID NO:30)

Quadro 5: péptido 5 inibidor de E2 do VHC

PROTEÍNA	SEQUÊNCIA*
----------	------------

HCV E2 1a	X-ALSTGLIHLHQNIVDYQYLYGYGSSJASWAIKWEY-Z (SEQ ID NO:5)
HCV E2 1b	X-ALSTGLIHLHQNIVDVQYLYGVGSAFVSFAIKWEY-Z (SEQ ID NO:31)
HCV E2 2a	X-AL5TGLLLHLHQNIVDVQNIVDQYGLSPALTKVIVRWEW-Z (SEQ ID NO:32)
HCV E2 3b	X-RLSTGLIHLHQNIVDVQYLYGVGSAWGWALKWEF-Z (SEQ ID NO:33)
HCV E2 4a	X-ALSTGLMLHQNIVDVQYLYGVGSAVVSWALKWEY-Z (SEQ ID NO:34)
HCV E2 5a	X-ALSTGLWLHQNWDVTQYLYGLSSSIVSWAVKWEY-Z (SEQ ID NO:35)
HCV E2 6a	X-ALSTGLIHLHQNIVDVQYLYGVSTNVTSWVVKWEY-Z (SEQ ID NO:36)

Quadro 6: péptido 6 inibidor de E2 do VHC

PROTEÍNA	SEQUÊNCIA*
HCV E2 1a	X-VVLLFLLLADARVCSCWLNIIILLISQAEA-Z (SEQ ID NO:6)
HCV E2 1b	X-ILLLFLLLADARVCACLWMIvILLIAQAEA-Z (SEQ ID NO:37)
HCV E2 2a	X-VVLLFLLLADARVCACLWMLILLGQAEA-Z (SEQ ID NO:38)
HCV E2 3b	X-VVLVFLLLADARVCVALWMLLLISQAEA-Z (SEQ ID NO:39)
HCV E2 4a	X-VVLAFLLLADARVSAYLWMMFMVSQVEA-Z (SEQ ID NO:40) .
HCV E2 5a	X-IMLVFLLLADARICTCLLILLLLICQAEA-Z (SEQ ID NO:41)
HCV E2 6a	X-IVLMFLVLADARICTCLWLMLLLISTVEA-Z (SEQ ID NO:42)

\* Nos quadros 1 a 6, os símbolos "X" e "Z" representam respectivamente, para cada péptido, o radical do terminal N e C. Tal como descrito antes, o radical do terminal N pode ser um grupo amino ou pode ser seleccionado entre o conjunto constituído por um grupo acetilo, um grupo hidrofóbico, um grupo carbobenzoxilo, um grupo dansilo, um grupo t-butoxicarbonilo ou um grupo macrocelular veicular e/ou o radical no terminal C do péptido pode ser um grupo carboxi ou podem ser um radical seleccionado entre o conjunto constituído por um grupo amidogénio, um grupo hidrofóbico, um grupo t-butoxicarbonilo ou um grupo macromolecular.

### **Péptidos da invenção**

É possível utilizar de acordo com a invenção, qualquer péptido ou proteína, tal como definido nas reivindicações, que iniba a fusão entre o invólucro do virão E2 do vírus da hepatite C e a membrana celular, incluindo o E2 do vírus da hepatite C que infecta os seres humanos bem como hospedeiros não humanos. De acordo com a invenção, estes inibidores são péptidos associados a diversos domínios que interactuam com a membrana de E2 do vírus da hepatite C, conforme aqui definido.

De acordo com a presente invenção, os péptidos inibidores de E2 do vírus da hepatite C são idênticos ou homólogos às sequências de aminoácidos aqui definidas.

Os péptidos podem ser produzidos a partir de proteínas virais que ocorrem naturalmente ou a partir de proteínas virais recombinantes ou então podem ser produzidos utilizando técnicas convencionais de ADN recombinante (v.g., a expressão do péptido por um microrganismo que contém moléculas de ácido nucleico recombinante que codificam o péptido desejado, sob o controlo de um promotor transcripcional adequado, e também a colheita do péptido desejado a partir do microrganismo referido). De

preferência, os péptidos da invenção podem ser sintetizados de acordo com qualquer metodologia conhecida na especialidade, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, a síntese de fase sólida de Merrifield (Clark-Lewis *et al.*, 1986).

Como E2IP refere-se aqueles que contêm, enquanto sequências primárias de aminoácidos, a sequência de aminoácido do péptido 1 inibidor do E2 do vírus da hepatite C: LVGLLTPGAKQNIQLINGSWHWS, SEQ ID NO:1; do péptido 2 inibidor do E2 do VHC: CNESLNTGWLAGLFYQH, SEQ ID NO:2; do péptido 3 inibidor do E2 do VHC: YSWGANDTDVFLNN-TRPPLGNWFCCTWMNSTGF, SEQ ID NO:3; do péptido 4 inibidor do E2 do VHC: DYPYRLWHYPCTINYTIFKVRMYVGGV, SEQ ID NO:4; do péptido 5 inibidor do E2 do VHC: X-ALSTGLIHLHQNIVDV-QYLYGVGSSIASWAIKWEY, SEQ ID NO:5; do péptido 6 inibidor do E2 do VHC: VLLFLLLADARVCSCSLWMNELISQAEA, SEQ ID NO:6.

Além disso, conforme salientado antes, de acordo com uma qualquer variante da invenção o radical do terminal N dos péptidos pode ser um grupo amino (conforme é tipicamente encontrado em proteínas/péptidos que ocorrem naturalmente) ou pode ser seleccionado entre o conjunto constituído por um grupo acetilo, um grupo hidrofóbico, um grupo carbobenzoxilo, um grupo dansilo, um grupo t-butoxi-carbonilo ou um grupo veicular macrocelular e/ou o radical do terminal C dos péptidos pode ser um grupo carboxi (conforme é tipicamente encontrado em proteínas/péptidos que ocorrem naturalmente) ou então pode ser um radical seleccionado entre o conjunto constituído por um grupo amidogénio, um grupo hidrofóbico, um grupo t-butoxicarbonilo ou um grupo macrocelular.

#### Utilidade da invenção

Os péptidos inibidores de E2 do vírus da hepatite C de acordo com a presente invenção podem ser utilizados para inibir infecções com o vírus da hepatite C e podem,

conseqüentemente, ser utilizados para o tratamento de infecções com o vírus da hepatite C e também para a profilaxia contra infecções com o vírus da hepatite C. Os péptidos da invenção podem ser administrados aos pacientes utilizando qualquer veículo farmacêutico estéril e biocompatível, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, soluto salino, soluto salino tamponado, dextrose e água. Os métodos para a administração dos péptidos aos pacientes são bem conhecidos dos especialistas na matéria, incluindo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, as vias intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, oral e intranasal. Além do mais, poderá ser desejável introduzir as composições farmacêuticas da invenção no sistema nervoso central utilizando qualquer via adequado, incluindo injeções intraventricular e intratecal.

A presente invenção proporciona composições, em particular composições farmacêuticas, que compreendem péptidos inibidores de E2 do vírus da hepatite C tal como aqui definidos (conforme descrito *supra*), as quais são administradas por via de liposomas, micropartículas ou microcápsulas. De acordo com diversas variantes, a invenção compreende a utilização de tais composições para se obter uma libertação prolongada de péptidos inibidores de E2 do vírus da hepatite C. Há outras variantes que compreende a administração de FIP ou de seus derivados, ligados a um veículo molecular (*v.g.*, HSA).

De acordo com diversas variantes, a presente invenção proporciona a administração dos péptidos e/ou de anticorpos específicos desses péptidos inibidores de E2 do vírus da hepatite C a pacientes humanos que padecem de infecções com o vírus da hepatite C. De acordo com diversas variantes, os péptidos e/ou os anticorpos foram já normalmente purificados substancialmente. Tal como aqui utilizado o termo "purificado substancialmente" designa um péptido, um

análogo de um péptido ou um anticorpo que apresenta uma pureza superior a cerca de 80%. Mais preferencialmente, o termo "purificado substancialmente" designa um péptido, um análogo de um péptido ou um anticorpo que apresenta uma pureza superior a cerca de 90% ou superior a cerca de 95%. Ainda mais preferencialmente, o termo designa um péptido, um análogo de um péptido ou um anticorpo que apresenta uma pureza superior a 99%. Ao nível funcional, o termo "purificado substancialmente" designa que está isento de contaminantes até um nível tal que o torna adequado para os propósitos aqui descritos. Outras variantes proporcionam a administração profiláctica dos péptidos a pacientes em risco de infecções com o vírus da hepatite C.

Os métodos para a identificação da estrutura das proteínas E2 truncadas do vírus da hepatite C compreendem a ligação ao receptor do vírus da hepatite C, os rearranjos estruturais de E2 ou a interações proteína-proteína ou então a outros passos pré-fusão efectuados pelos membros da família dos *Flaviviridae*.

De acordo com outras variantes, a invenção proporciona um péptido que satisfaz uma fórmula estrutural seleccionada entre um ou várias das fórmulas estruturais seguintes.

Os E2IP da invenção são aqueles que compreendem, enquanto sequências primárias de aminoácidos as sequências de aminoácidos do péptido 1 inibidor de E2 do vírus da hepatite C: LVGLLTPGAKQNIQLINGSWHWS (SEQ ID NO:1); do péptido 2 inibidor do E2 do VHC: CNESLNTGWLGLFYQH (SEQ ID NO:2); do péptido 3 inibidor do E2 do VHC: YSWGANDTDVFLNNTRPPLGNWFCCTWMNSTGF (SEQ ID NO:3); do péptido 4 inibidor do E2 do VHC: DYPYRLWHYPCTINYTIFKVRMYVGGV (SEQ ID NO:4); do péptido 5 inibidor do E2 do VHC: X-ALSTGLIHLHQNIVDVQYLYGVGSSIASWAIKWEY (SEQ ID NO:5); do péptido 6 inibidor do E2 do VHC: VLLFLLLADARVCSCSLWMNELISQAEA (SEQ ID NO:6).

De acordo com diversas variantes da presente invenção, qualquer um dos péptidos aqui descritos podem conter um

grupo amino na extremidade do terminal amino ou pode ser modificado para conter qualquer um dos grupos seguintes: um grupo acetilo, um grupo hidrofóbico ou um grupo veicular macrocelular. De igual modo, o terminal carboxi de qualquer um dos péptidos pode conter um grupo carboxilo ou então pode ser modificado para conter qualquer um dos grupos seguintes: um grupo amidogénio, um grupo hidrofóbico ou um grupo veicular macrocelular. De acordo com outros aspectos desta variante da invenção, o grupo terminal amino é um grupo hidrofóbico, um grupo carbobenzoxilo, um grupo dansilo, um grupo t-butoxicarbonilo, um conjugado de lípidos, um grupo polietileno-glicol ou um carbo-hidrato. De acordo com um qualquer aspecto desta variante, o grupo terminal carboxi pode ser um grupo t-butoxicarbonilo, um conjugado de lípidos, um grupo polietileno-glicol ou um carbo-hidrato.

Além do mais, há aspectos desta variante que incluem péptidos em que pelo menos uma ligação de liga resíduos aminoácidos adjacentes é uma ligação não peptídica. Em particular, de acordo com aspectos preferidos desta variante, a ligação não peptídica é uma ligação imido, éster, hidrazina, semicarbazóide ou azo.

De acordo com outros aspectos desta variante, a invenção proporciona péptidos em que pelo menos um aminoácido é um isómero D de aminoácido.

De acordo com outros aspectos desta variante, a invenção proporciona péptidos em que tenha sido efectuada pelo menos uma substituição de aminoácido de tal forma que um primeiro resíduo aminoácido seja substituído por um segundo resíduo aminoácido diferente. Estas substituições podem ser conservadoras ou não conservadoras, desde que o péptido seja ainda funcional de acordo com a presente invenção.

Tal como salientado *supra*, os péptidos de acordo com a invenção deverão compreender pelo menos 3 aminoácidos

contíguos de uma das SEQ ID NOs indicadas antes e deverão ser um segmento funcional.

De acordo com outras variantes, a invenção proporciona composições que compreendem um ou vários dos péptidos e/ou dos anticorpos aqui descritos, por si sós ou com um composto veículo. De preferência, o veículo é um excipiente farmacologicamente aceitável.

Por exemplo, é possível utilizar um ou vários péptidos da presente invenção e/ou um ou vários anticorpos específicos para os péptidos da presente invenção em combinação com um ou vários péptidos ou anticorpos dirigidos a inibição do passo de fusão à membrana mediado pela proteína 1 do invólucro do vírus da hepatite C. tais péptidos encontram-se descritos no pedido de patente de invenção internacional nº WO 2004/044220.

Os péptidos de E2 e E1 de VHC e/ou os anticorpos podem actuar de um modo sinérgico (isto é, podem ser activos em concentrações mais baixas em combinação do que quando utilizados por si sós) ou então podem actuar de um modo completar ou suplementar.

### **EXEMPLOS**

#### **Exemplo 1: IDENTIFICAÇÃO DE PÉPTIDOS E2 DO VÍRUS DE HEPATITE QUE INIBIBEM AS INFECÇÕES MEDIADAS PELAS PROTEÍNAS DO INVÓLUCRO DO VHC**

A associação selectiva de um vírus com a célula alvo é normalmente determinada por uma interacção entre as glicoproteínas da superfície viral e o receptor ou receptores específicos sobre a superfície da célula. A ligação ao receptor constitui um passo essencial para o início de uma infecção e precede outros passos, tais como a fusão entre o vírus e as membranas celulares. As interacções virão:receptor podem definir o alcance do hospedeiro e o tropismo celular ou tecidual de um vírus e podem determinar a sua patogenicidade. O VHC codifica duas

glicoproteínas da superfície putativa, E1 e E2, sobre as quais se crê que possuam domínios transmembranares no terminal carboxilo que os fixam ao invólucro do vírus. Estudos de expressão *in vitro* revelaram que a E1 e a E2 se associam para formar heterodímeros, os quais se acumulam no retículo endoplásmico (RE), que constitui o local previsto para a agregação do VHC (Flint *et al.*, 2004). Há diversas evidências que sugerem que a E2 é o receptor de ligação de proteínas (Flint e McKeating, 2000). Foi sugerido que a E1 é a proteína de fusão do VHC (Flint *et al.*, 1999; Garry e Dash, 2003). No entanto, há outros estudos que indicam que a E2 apresenta uma estrutura de proteína de fusão viral de classe II e representa a proteína de fusão do VHC (Yagnik *et al.*, 2000), sendo possível que a E1 e a E2 do VHC desempenhem um papel na fusão à membrana. A falta de sistemas *in vitro* para a propagação do VHC tem impedido os estudos biológicos e físicoquímicos sobre os virões e sobre os seus mecanismos de penetração nas células, permanecendo ainda desconhecidos os receptores celulares. Foi já descrita a existência de VHC purificado a partir do plasma em associação com lipoproteínas do plasma, o que indica que o vírus pode utilizar o receptor lipoproteico de baixa densidade (LDLR) para permitir a entrada nas células (Agnello *et al.*, 1999). Foram já descritas versões solúveis truncadas de E2 que se ligam especificamente a células humanas, as quais foram utilizadas para identificar as interações com CD81 (Piled *et al.*, 1998; Roccasecca *et al.*, 2003; Cormier *et al.*, 2004), com receptores de depuração de tipo 1 de classe B (SR-B1) (Scarselli *et al.*, 2002), e de nonitegrina que se liga à molécula 3 de adesão intercelular específica de células dendríticas (DC-SIGN) (Pohlmann *et al.*, 2003). Os resultados sugerem que a E2 podem constituir um alvo para o desenvolvimento de fármacos de péptidos contra infecções com o vírus da hepatite C.

## Materiais e métodos

Para ultrapassar a ausência de um sistema convencional de cultura de células para a propagação do VHC, foram gerados pseudotipos de vírus infecciosos que expressam as glicoproteínas do invólucro do VHC (Hsu *et al.*, 2003). Os pseudotipos com proteínas nucleares de VIH e proteínas do invólucro do VIH foram gerados por co-transfecção de células 293-T com quantidades iguais de plasmídeos que expressam a estirpe H77 de E1 e E2 do VHC e o genoma pró-viral deficiente no invólucro do VHC, pNL4.3.Luc.RE (Pohlmann *et al.*, 2003). Os péptidos de um conjunto de péptidos 18mer, com sobreposição de 7 a 10 aminoácidos e que representam a sequência total de aminoácidos da estirpe H77 de E2 do VHC (genótipo 1a) e a sequência total de aminoácidos da estirpe J4 do VHC (genótipo 1b) foram solubilizados em DMSO a 20% e diluídos (concentração final de DMSO < 2%). Manteve-se os péptidos a incubar a 37°C antigénio p24-sobrenadantes virais normalizados do pseudotipo de VHC. A concentração média dos péptidos era de 25 µM, embora as concentrações reais de alguns péptidos em solução fossem de 10 µM ou inferiores, devido à fraca solubilidade em DMSO. Tratou-se também os sobrenadantes com veículo de DMSO por si só ou com um Acm (anticorpo monoclonal) para a E2 do VHC, que é conhecido para neutralizar as infecções com o pseudotipo. Adicionou-se os péptidos tratados e os pseudotipos de VHC de controlo a células, manteve-se a incubar durante 16 horas, removeu-se os vírus e manteve-se as células a incubar a 37°C durante 72 horas. Testou-se então os lisados de células quanto à actividade de luciferase, conforme descrito (Hsu *et al.*, 2003).

## Resultados e discussão

Testou-se cinquenta péptidos E2 1a H77 do VHC num ensaio de infectividade do VHC e nove demonstraram uma

inibição superior a 70% em infectividade, tendo diversos demonstrando uma inibição aproximadamente de 95% (quadro 7). De 46 péptidos E2 1b J4 do VHC testados quatro demonstraram uma inibição superior a 70% de infectividade (quadro 8); diversos dos péptidos inibidores estavam a sobrepor-se à sequência de E2, por exemplo, os péptidos 4 e 5 de E2 1a H77 do VHC, os 32 e 33 e os 43, 44, 45 e 46 (fig. 1). Tais resultados sugerem que qualquer um dos diversos péptidos alvo de uma região particular poderão ser inibitórios. Uma comparação entre dois conjuntos de péptidos E2, estirpes H77 e J4, demonstram que embora péptidos semelhantes possam ser inibitórios (isto é, os péptidos 32, 33 e 108, 109), há outros péptidos com sequências relativamente semelhantes que não são inibitórios (isto é, os péptidos 4, 5 e 99).

Os péptidos inibidores de E2 seleccionados foram adicionados a pseudotipos que contêm as proteínas nucleares do VHC e a glicoproteínas de leucemia de murino, glicoproteínas de superfície de vírus e glicoproteínas transmembranares (MuLV, SU e TM) ou glicoproteínas do vírus da estomatite vesicular (VSV G). Tais péptidos inibiram os pseudotipos com E1 e E2 do VHC (fig. 2A), mas nenhum deles inibiu de um modo significativo os pseudotipos de MuLV ou de VSV (figs. 2B e 2C). Os resultados indicam que estes péptidos inibidores de E2 do VHC são específicos para a inibição de infecções com VHC. Os resultados também demonstraram o potencial dos péptidos E2 enquanto fármacos anti-VHC.

Quadro 7. Identificação de péptidos inibidores de E2 do VHC (estirpe H77) que inibem a infectividade com VHC.

Péptido 1a H77 de VHC	Unidades de luciferaset	Percentagem de inibição
1	250.376	44,1
2	447.336	0,2

Péptido 1a H77 de VHC	Unidades de luciferaset	Porcentagem de inibição
3	447.906	0,05
<b>4</b>	<b>10.620</b>	<b>97,6</b>
5	<b>48.000</b>	<b>89,3</b>
6	503.446	-12,3
7	381.340	14,9
<b>8</b>	<b>113.650</b>	<b>74,6</b>
9	501.126	-11,8
10	334.196	25,4
11	360.410	19,6
12	417.706	6,8
13	313.323	31,1
14	279.626	37,6
15	253.410	43,5
16	403.430	10,0
17	254.516	43,2
18	435.026	2,9
19	301.406	32,7
20	231.373	48,4
21	242.223	45,9
22	245.900	45,2
23	367.916	17,9
24	391.886	19,7
25	480.280	7,2
26	216.706	51,6
27	575.206	-28,4
28	394.780	11,9
29	297.353	33,6
30	655.040	-46,2
31	419.263	6,4
<b>32</b>	<b>85.086</b>	<b>81,0</b>
<b>33</b>	<b>22.406</b>	<b>95,0</b>
34	354.696	21,8

Péptido 1a H77 de VHC	Unidades de luciferaset	Percentagem de inibição
35	153.553	66,7
36	535.016	-19,5
37	585.553	-30,7
38	345.110	23,0
39	400.756	11,6
40	442.346	1,3
41	434.743	3,0
42	353.516	19,1
43	32.283	92,8
44	91.266	79,6
45	24.703	94,5
46	103.040	77,0
47	195.320	56,4
48	290.786	35,1
49	307.310	31,4
50	58.790	87,9
Vírus por si só	448.123	
Vírus mais anti-E2 2/69a	10.309	97,6
Vírus mais anti-E2 9/27	3.567	99,2
† Os números representam o número de unidades de luciferase (lúmenes) produzidos após infecção com o VHC ou com o pseudotipo MLV na presença do péptido numa concentração de ~25 µM. Os resultados com uma inibição superior a 70% estão indicados a negrito.		

Quadro 8. Identificação de péptidos inibidores de E2 do VHC (estirpe J4) que inibem a infectividade com VHC.

Péptido 1b J4 de VHC	Unidades de luciferaset	Percentagem de inibição
54	372.393	17,9
81	480.623	-7,3
82	173.156	61,4

Péptido 1b J4 de VHC	Unidades de luciferaset	Porcentagem de inibição
83	518.993	-15,8
84	392.023	12,5
<b>85</b>	<b>112.260</b>	<b>74,9</b>
51	237.086	47,1
86	398.110	11,2
87	399.700	10,8
88	412.776	7,9
899	449.293	-0,3
90	423.326	5,5
91	160.883	69,1
92	372.400	16,9
93	409.220	9,7
94	311.736	30,4
95	538.110	-20,1
96	544.596	-21,5
97	218.673	51,2
98	467.636	-4,4
99	111.043	75,2
100	518.190	-15,6
101	502.096	-12,0
102	377.216	15,8
103	305.690	31,8
104	419.876	6,3
105	552.170	-23,2
106	193.533	60,4
107	402.976	11,1
108	40.853	90,9
109	96.893	79,4
110	602.506	-34,5
111	632.613	-39,2
112	527.950	-17,8
113	570.553	-27,3

Péptido 1b J4 de VHC	Unidades de luciferaset	Percentagem de inibição
114	270.190	39,7
115	475.713	-6,2
116	394.096	12,1
117	359.236	19,8
119	69.220	84,6
120	463.243	-3,4
121	338.200	24,5

† Os números representam o número de unidades de luciferase (lúmenes) produzidos após infecção com o VHC ou com o pseudotipo MLV na presença do péptido numa concentração de ~25 µM. As amostras foram comparadas com os controlos descritos no quadro 7. Os resultados com uma inibição superior a 70% estão indicados a negrito.

Quadro 9. Sequência e localização dos péptidos apresentados no quadro 7.

Péptido 1a H77 de VHC	Localização do péptido*	Sequência de aminoácido	Sobreposição IP E2 do VHC
1	379-396	AGVDAETHVTGGGAGRTT (SEQ ID NO 43)	
2	386-403	HVTGGGAGRTTAGLVGLL (SEQ ID NO 44)	
3	393-410	GRTTAGLVGLLTPGAKQN (SEQ ID NO 45)	HCV E2IP 1
<b>4</b>	<b>399-417</b>	<b>VGLLTPGAKQMLINTN</b> (SEQ ID NO 46)	HCV E2IP 1
<b>5</b>	<b>407-424</b>	<b>AKQNIQLINTNGSWHINS</b> (SEQ ID NO 47)	HCV E2IP 1
6	414-431	INTNGSWHINSTALNCNE (SEQ ID NO 48)	HCV E2IP 1

Péptido 1a H77 de VHC	Localização do péptido*	Sequência de aminoácido	Sobreposição IP E2 do VHC
7	421-438	HINSTALNCNESLNTGWL (SEQ ID NO 49)	HCV E2IP 1/2
<b>8</b>	<b>428-445</b>	<b>NCNESLNTGWLAGLFYQH</b> (SEQ ID NO 50)	HCV E2IP 2
9	442-459	FYQHKFNSSGCPERLASC (SEQ ID NO 51)	HCV E2IP 2
10	449-466	SSGCPERLASCRRLLTDF (SEQ ID NO 52)	
11	456-473	LASCRRLLTDFAGWGPIS (SEQ ID NO 53)	
12	463-480	TDFAGWGPISYANGSGL (SEQ ID NO 54)	
13	470-487	GPISYANGSGLDERPYCW (SEQ ID NO 55)	
14	477-494	GSGLDERPYCWHYPPRPC (SEQ ID NO 56)	
15	486-501	PYCWHYPPRPCGIVPAKS (SEQ ID NO 57)	
16	491-508	PRPCGIVPAKSVCGPVYC (SEQ ID NO 58)	
17	501-515	PAKSVCGPVYCFTPSPW (SEQ ID NO 59)	
18	505-522	PVYCFTPSPVWGTTDRS (SEQ ID NO 60)	
19	512-529	SPVWGTTDRSGAPTYSW (SEQ ID NO 61)	HCV E2IP 3
20	526-543	TYSWGANDTDVFLNNTR (SEQ ID NO 62)	HCV E2IP 3
21	533-550	DTDVFLNNTRPPLGNWF (SEQ ID NO 63)	HCV E2IP 3
22	540-557	NNTRPPLGNWFGCTWMNS (SEQ ID NO 64)	HCV E2IP 3

Péptido 1a H77 de VHC	Localização do péptido*	Sequência de aminoácido	Sobreposição IP E2 do VHC
23	547-564	GNWFGCTWMNSTGFTKVC (SEQ ID NO 65)	HCV E2IP 3
24	554-571	WMNSTGFTKVCGAPPCVI (SEQ ID NO 66)	HCV E2IP 3
25	561-578	TKVCGAPPCVIGGVGNNT (SEQ ID NO 67)	
26	568-585	PCVIGGVGNNTLLCPTDC (SEQ ID NO 68)	
27	575-592	GNNLLCPTDCFRKHPEA (SEQ ID NO 69)	
28	582-599	PTDCFRKHPEATYSRCGS (SEQ ID NO 70)	
29	589-606	HPEATYSRCGSGPWITPR (SEQ ID NO 71)	
30	596-613	RCGSGPWITPRCMVDYPY (SEQ ID NO 72)	HCV E2IP 4
31	603-620	ITPRCMVDYPYRLWHYPC (SEQ ID NO 73)	HCV E2IP 4
<b>32</b>	<b>610-627</b>	<b>DYPYRLWHYPCTINYTIF</b> <b>(SEQ ID NO 74)</b>	HCV E2IP 4
<b>33</b>	<b>617-634</b>	<b>HYPCTINYTIFKVRiVIYVG</b> <b>(SEQ ID NO 75)</b>	HCV E2IP 4
34	624-641	YTIFKVRMYVGGVEHRLE (SEQ ID NO 76)	HCV E2IP 4
35	631-648	MYVGGVEHRLEAACNWTR (SEQ ID NO 77)	HCV E2IP 4
36	638-655	HRLEAACNWTRGERCDLE (SEQ ID NO 78)	
37	645-662	NWTRGERCDLEDRDRSEL (SEQ ID NO 79)	
38	652-669	CDLEDRDRSELSPLLLST (SEQ ID NO 80)	

Péptido 1a H77 de VHC	Localização do péptido*	Sequência de aminoácido	Sobreposição IP E2 do VHC
39	659-676	RSELSPLLLSTTQWQVLP (SEQ ID NO 81)	
40	666-683	LLSTTQWQVLP CSFTTLP (SEQ ID NO 82)	
41	673-690	QVLPCSFTTLPALSTGLI (SEQ ID NO 83)	HCV E2IP 5
<b>42</b>	<b>680-697</b>	<b>TTLPALSTGLIHLHQIV</b> (SEQ ID NO 84)	HCV E2IP 5
<b>43</b>	687-704	<b>TGLIHLHQIVDVQYLYG</b> (SEQ ID NO 85)	HCV E2IP 5
<b>44</b>	<b>694-711</b>	<b>QIVDVQYLYGVGSSIAS</b> (SEQ ID NO 86)	HCV E2IP 5
<b>45</b>	<b>701-718</b>	<b>YLYGVGSSIASWAIKWEY</b> (SEQ ID NO 87)	HCV E2IP 5
<b>46</b>	<b>708-725</b>	<b>SIASWAIKWEYVLLFLL</b> (SEQ ID NO 88)	HCV E2IP 5/6
<b>47</b>	715-732	KWEYWLLFLLADARVC (SEQ ID NO 89)	HCV E2IP 5/6
48	722-739	LFLLADARVC SCLWMML (SEQ ID NO 90)	HCV E2IP 6
49	729-746	ARVGSCLWMMLLISQAEA (SEQ ID NO 91)	HCV E2IP 6
<b>50</b>	<b>756-773</b>	<b>WMMLLISQAEAALENLVI</b> (SEQ ID NO 92)	HCV E2IP 6
* A numeração diz respeito à numeração obtida a partir do nº de adesão ao Genbank NP_671491			

Quadro 10. Sequência e localização dos péptidos apresentados no quadro 7.

Péptido Ia H77 de VHC	Localização do péptido*	<b>Sequência de aminoácido</b>	Sobreposição o IP E2 do VHC
54	(379-396)	AGVDGETHTTGRVAGHTT (SEQ ID NO 93)	
80	(386-403)	HTTGRVAGHTTSGFTSLF (SEQ ID NO 94)	HCV E2IP 1
81	(393-410)	GHTTSGFTSLFSSGASQK (SEQ ID NO 95)	HCV E2IP 1
82	(400-417)	TSLFSSGASQKIQLVNTN (SEQ ID NO 96)	HCV E2IP 1
83	(407-424)	ASQKIQLVNTNGSWHINR (SEQ ID NO 97)	HCV E2IP 1
84	(421-438)	HINRTALNCNOSLQTGFF (SEQ ID NO 98)	HCV E2IP 1/2
<b>85</b>	<b>(428-445)</b>	<b>NCNDSLQTGFFAALFYAH (SEQ ID NO 99)</b>	<b>HCV E2IP 2</b>
51	(435-452)	TGFFAALFYAHKFNSSGC (SEQ ID NO 100)	HCV E2IP 2
86	(442-459)	FYAHKFNSSGCPERMASC (SEQ ID NO 101)	HCV E2IP 2
87	(449-466)	SSGCPERMASCRPIDWFA (SEQ ID NO 102)	
88	(456-473)	MASCRPIDWFAQGWGPIT (SEQ ID NO 103)	
89	(463-480)	DWFAQGWGPITYTKPNSS (SEQ ID NO 104)	
90	(477-494)	PNSSDQRPYCWHYAPRPC (SEQ ID NO 105)	
91	(484-501)	PYCWHYAPRPCGWPASQ (SEQ ID NO 106)	
92	(491-508)	PRPCGWPASQVCGPVYC (SEQ ID NO 107)	

Péptido 1a H77 de VHC	Localização do péptido*	Sequência de aminoácido	Sobreposição do IP E2 do VHC
93	(498-515)	PASQVCGPVYCFTPSPW (SEQ ID NO 108)	
94	(505-522)	PVYCFTPSPVWGTTDRS (SEQ ID NO 109)	
95	(512-529)	SPVWGTTDRSGVPTYSW (SEQ ID NO 110)	HCV E2IP 3
96	(519-536)	TDRSGVPTYSWGENETDV (SEQ ID NO 111)	HCV E2IP 3
97	(526-543)	TYSWGENETDVMLLNTR (SEQ ID NO 112)	HCV E2IP 3
98	(533-550)	ETDVMLLNTRPPQGNWF (SEQ ID NO 113)	HCV E2IP 3
<b>99</b>	<b>(540-557)</b>	<b>NNTRPPQGNWFGCTWMNS</b> <b>(SEQ ID NO 114)</b>	HCV E2IP 3
100	(554-571)	WMNSTGFTKTCGGPPCNI (SEQ ID NO 115)	HCV E2IP 3
101	(561-578)	TKTCGGPPCNIGGVGNRT (SEQ ID NO 116)	
102	(568-585) PCNIGGVGNRTL ICPTDC (SEQ ID NO 117)		
103	(575-592) GNRTLICPTDCF RKHPEA (SEQ ID NO 118)		
104	(582-599)	PTDCFRKHPEATYTKCGS (SEQ ID NO 119)	
105	(589-606)	HPEATYTKCGSGPWLTPR (SEQ ID NO 120)	

Péptido la H77 de VHC	Localização do péptido*	Sequência de aminoácido	Sobreposiçã o IP E2 do VHC
106	(586-613)	KCGSGPWLTIPRCLVDYPY (SEQ ID NO 121)	HCV E2IP 4
107	(603-620)	LTPRCLVDYPYRLWHYPC (SEQ ID NO 122)	HCV E21P 4
<b>108</b>	<b>(610-627)</b>	<b>DYPYRLWHYPCTLNFSIF</b> <b>(SEQ ID NO 123)</b>	HCV E21P 4
<b>109</b>	<b>(617-634)</b>	<b>HYPCTLNFSIFKVRMYVG</b> <b>(SEQ ID NO 124)</b>	HCV E2IP 4
110	(631-648)	MYVGGVEHRLNAACNWTR (SEQ ID NO 125)	HCV E2IP4
111 1	(638-655)	HRLNAACNWTRGERCNLE (SEQ ID NO 126)	
112	(645-662)	NWTRGERCNLEDRDRSEL (SEQ ID NO 127)	
113	(652-669)	CNLEDRDRSELSPLLLST (SEQ ID NO 128)	
114	(659-676)	RSELSPLLLSTTEWQILP (SEQ ID NO 129)	
115	(666-683)	LLSTTEWQILPCAFRTL (SEQ ID NO 130)	
116	(673-690)	QILPCAFRTLTPALSTGLI (SEQ ID NO 131)	HCV E21P 5
117	(680-697)	TTLPALSTGLIHLHQIV (SEQ ID NO 132)	HCV E21P 5
118	(694-711)	QNIVDVQYLYGVGSFVS (SEQ ID NO 133)	HCV E21P 5
<b>119</b>	<b>(708-725)</b>	<b>AFVSFAIKWEYILLFL</b> <b>(SEQ ID NO 134)</b>	HCV E21P 5/6
120	(722-739)	LFLLLADARVCACLWML (SEQ ID NO 135)	HCV E2IP 6

Péptido 1a H77 de VHC	Localização do péptido*	<b>Sequência de aminoácido</b>	Sobreposição o IP E2 do VHC
121	(729-746)	ARVCACLWMMLLIAQAEA (SEQ ID NO 136)	HCV E2IP 6
* A numeração diz respeito à numeração obtida a partir do n° de adesão ao Genbank BAA01583			

Os péptidos dos quadros 7 a 10 são um conjunto de péptidos sobrepostos que representam a E2 de duas estirpes do VHC (H77 e J4). As SEQ ID NOs 1 a 6 representam as versões longas das "sequências" sublinhadas a amarelo nos quadros 7 a 10. As bases para a concepção das SEQ ID NOs 1 a 6 compreendem o facto de o péptido inibidor poder incluir sequências de flanqueamento e que o péptido óptimo final pode ser um fragmento do seu péptido mais longo. As SEQ ID NOs 7 a 42 são variantes das SEQ ID NOs 1 a 6 que representam sequências análogas obtidas a partir de proteínas E2 de outros génotipos principais do VHC.

#### EXEMPLO 2: Modelo informático proteómico de E2 do VHC

Uma vez que o VHC não pode ser propagado em cultura de células, encontram-se disponíveis números insuficientes de virões para efectuar as análises estruturais. Assim, não foi determinada a estrutura molecular de E2 do VHC e é ainda presentemente desconhecida. Na ausência de uma estrutura cristalográfica por raios X da E2 do VHC, é possível obter dados estruturais úteis utilizando análises computacionais desenvolvidas recentemente auxiliadas por comparações com outras glicoproteínas virais com estrutura conhecida. Um tal modelo de E2 do VHC podem ser útil para definir mecanismos de acção potenciais dos péptidos inibidores de E2.

Materiais e métodos

Foram utilizados os subtipos mais comuns representativos do vírus da hepatite C para efectuar as comparações estruturais e de sequências. As estirpes examinadas foram uma estirpe H77 do protótipo do HVC humano (subtipo 1, número de adesão ao Genbank NP\_751921), uma estirpe HC-J4 (subtipo Ib, nº de adesão ao Genbank BAA01583), uma estirpe NDM59 (subtipo 2a, número de adesão ao Genbank AF169005), uma estirpe TrKj (subtipos 3b, nº de adesão ao Genbank D49374), uma estirpe ED43 (subtipo 4a, nº de adesão ao Genbank Y11604), uma estirpe EUH1480 (subtipo 5a, nº de adesão ao Genbank Y13184), uma estirpe euhk2 (subtipo 6a, nº de adesão ao Genbank Y12083).

Os métodos para se obter os modelos gerais de glicoproteínas de superfície foram já descritos antes (Gallaher *et al.*, 1989). O PRSS3, um programa obtido a partir de rdf2 (Pearson e Lipman, 1988), o qual utiliza o algoritmo de alinhamento de sequências de Smith-Waterman (Smith e Waterman, 1981), foi utilizado para determinar a importância dos alinhamentos de proteínas. O PRSS3 é uma parte do conjunto FASTA de programas de análise de sequências disponibilizado por um domínio ftp anónimo, disponível em ftp.virginia.edu. Foram utilizados os parâmetros por defeito para o PRSS3, incluindo a matriz de resultados blosum50, uma penalização de abertura de intervalos de 12, e uma penalização de extensão de intervalos de 2. Utilizou-se o MacMolly (Soft Gene GmbH, Berlim) para localizar áreas com uma similaridade de sequência limitada e para efectuar as análises de Chou-Fasman e de Robson-Garnier (Biou *et al.*, 1988; Chou e Fasman, 1974). O PHDsec (Columbia University Bioinformatics Center, <http://cubic.bioc.columbia.edu/predictprotein/>) foi o método preferido para a previsão da estrutura secundária (Rost e Liu, 2003). O PHDsec prevê a estrutura secundária a partir de alinhamentos múltiplos de sequências por meio de um sistema de redes neurais e apresenta uma precisão média

esperada de 72% para as três estruturas, hélice, cadeia e ansa. Foram identificados os domínios com uma propensão significativa para realizarem hélices transmembranares utilizando TMpred (ExPASy, Swiss Institute of Bioinformatics, <http://www.ch.embnet.org/software/TMPREDjform.html>). O TMpred tem por base uma análise estatística de TMbase, que é uma base de dados de glicoproteínas transmembranares que ocorrem naturalmente (Hofmann e Stoffel, 1993). As sequências com uma propensão para se repartirem na bicamada de lípidos foram identificadas utilizando a versão 2.2a de 'Membrane Protein eXplorer', disponibilizado por Stephen White laboratory, utilizando os parâmetros por defeito (White *et al.*, 2003).

#### Resultados e discussão

Desenvolveu-se um modelo bidimensional da E2 do VHC com base na aplicação de análises computacionais de proteómica e por comparação com estruturas conhecidas de outras proteínas virais de invólucro de ligação ao receptor (fig. 3). As estruturas secundárias de E2 do VHC apresentadas na fig. 3 estão em conformidade com o algoritmo de alinhamento de estruturas secundárias PHDsec e também são normalmente consistentes com as previsões de Chou-Fasman e de Robson-Garnier. Uma característica importante do modelo de E2 consiste na predominância de estruturas de folha beta em dois terços do terminal amino da molécula e de estruturas alfa em hélice na terça parte do terminal carboxilo da molécula. As ligações dicisteína foram previstas com base em comparações com glicoproteínas de invólucros de retrovírus. Em cisteínas adjacentes a proteínas de invólucro retroviral que estejam separadas por mais de 15 aminoácidos, estas encontram-se normalmente ligadas entre si de um modo covalente. Em conjuntos de quatro cisteínas que estejam separadas entre si por menos de 15 aminoácidos, estes encontram-se ligados de um modo

covalente a uma cisteína não adjacente do conjunto. As duas primeiras hélices alfa previstas na terça parte do terminal carboxilo de E2 formam uma prevista estrutura análoga em *stem* relativamente à região *stem* de outras proteínas de invólucro de flavivírus (Allison *et al.*, 1999). A estrutura ilustrada do domínio transmembranar foi prevista recorrendo ao algoritmo TMPRED.

Os péptidos inibidores de E2 do VHC mapeiam regiões no modelo de E2 do VHC que correspondem a uma região do terminal amino, um conjunto de cisteína, à região *stem*, e ao domínio transmembranar (regiões a sombreado na fig. 3). Estes domínios de E2 do VHC podem estar implicados na ligação ao receptor do vírus da hepatite C, a rearranjos estruturais de E2 ou a interações proteína-proteína ou ainda a outros passos pré-fusão. Os péptidos inibidores de E2 do VHC podem ser utilizados para interferir com estes passos iniciais de uma infecção com o VHC, conforme ilustrado na fig.4.

#### **REFERÊNCIAS**

- Agnello *et al*, (1999). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96,12766-12771.
- Allison *et al*, (2001). J. Virol. 75, 4268-75.
- Allison *et al*, (1999). J. Virol. 73, 5605-12.
- Barth *et al*, (2003). J. Biol. Chem. 278, 41003-12.
- Bartosch *et al*, (2003). J. Biol. Chem. 278,41624-30.
- Biou *et al*, (1988). Protein Engineering 2, 185-91.
- Bressanelli *et al*, (2004). EMBO J. 23, 728-38.
- Chou, P.Y. e Fasman, G.D. (1974). Biochemistry 13, 222-45.
- Clark-Lewis *et al*, (1986). Science 231, 134-9.
- Colombo, M. (2000). Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 14, 327-39.
- Cormier, *et al*, (2004). Proc Natl. Acad. Sci. USA. 101, 7270-4.
- Flint, *et al* (1999). J. Virol. 73, 6782-90.

- Flint, M. e McKeating, J.A. (2000). *Rev. Med. Virol.* 10, 101-17.
- Flint *et al*, (2004). *J. Virol.* 78, 6875-82.
- Gallaher, W.R. (1987). *Cell* 50, 327-8.
- Gallaher, W.R. (1996). *Cell* 85, 1-2.
- Gallaher *et al*, (1989). *AIDS Res. Hum. Retro.* 5, 431-40.
- Gallaher, *et al*, (2001). *BMC Microbiol.* 1, 1.
- Garry, R. F. e DASH S. (2003). *Virology* 307, 255-65.
- Gibbons, *et al*, (2004). *Nature* 427, 320-5.
- Hofmann, K. e Stoffel, W. (1993). *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* 374, 166.
- Hsu, *et al*, (2003). *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 100, 7271-6.
- Jardetzky, T.S. e Lamb, R.A. (2004). *Nature* 427(6972), 307-8.
- Kuhn, *et al*, (2002). *Cell* 108, 717-25.
- Kwong, *et al*, (1998). *Nature* 393, 648-59.
- Lalezari, *et al*, (2003). *Antivir. Ther.* 8, 279-87.
- Lescar, *et al*, (2001). *Cell* 105, 137-48.
- McKeating, J.A. Understanding hepatitis C virus. *Gut*, publicação.
- Modis, *et al*, (2004). *Nature* 427, 313-319.
- Pearson, W.R. e Lipman, D.J. (1988). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 2444-8.
- Pileri, *et al*, (1998). *Science* 282, 938-941.
- Pohlmann *et al*, (2003). *J. Virol.* 77, 4070-80.
- Poynard, *et al*, (2003). *Lancet* 362, 2095-100.
- Qureshi, *et al*, (1990). *AIDS* 4, 553-558.
- Rey, *et al*, (1995). *Nature* 375, 291-8.
- Roccasecca, *et al*, (2003). *J. Virol* 77, 1856-67.
- Scarselli, *et al*, (2002). *EMBO J.* 21, 5017-5025.
- Rost, B. e Liu, J. (2003). *Nucleic Acids Res* 31, 3300-4.
- Smith, T.F. e Waterman, M. S. (1981). *J. Mol. Biol.* 147, 195-7.
- Strauss, J. H. e Strauss, E.G. (1994). *Microbiol. Rev.* 58, 491-562.

White *et al* (2003). Membrane Protein Explorer version 2.2a.  
<http://blanco.biomol.uci.edu/mpex/>.  
 Wild, *et al*, (1993). AIDS Res. Hum. Retro. 9, 1051-3.  
 Wild, *et al*, (1994). Proc. Natl. Acad. Sci USA 91, 9770-4.  
 Wilson *et al*, (1981). Nature 289, 366-73.  
 Yagnik, *et al*, (2000). Proteins 40, 355-66.  
 Zhang *et al*, J. Virol. 78, 1440-55.

## LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

<110> Garry, Robert F. McKeating, Jane A.  
 <120> Inibidores do vírus da hepatite C  
 <130> 12920.0016.FZUS00  
 <160> 138  
 <170> PatentIn versão 3.3

<210> 1  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 <213> Sequência artificial  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 1  
 Leu Val Gly Leu Leu Thr Pro Gly Ala Lys Gln Asn Ile Gln Leu Ile  
 1 5 10 15  
 Asn Thr Asn Gly Ser Trp His Ile Asn Ser  
 20 25

<210> 2  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Sequência artificial  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 2

Cys Asn Glu Ser Leu Asn Thr Gly Trp Leu Ala Gly Leu Phe Tyr Gln  
 1 5 10 15

His

<210> 3

<211> 34

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 3

Tyr Ser Trp Gly Ala Asn Asp Thr Asp Val Phe Val Leu Asn Asn Thr  
 1 5 10 15

Arg Pro Pro Leu Gly Asn Trp Phe Gly Cys Thr Trp Met Asn Ser Thr  
 20 25 30

Gly Phe

<210> 4

<211> 27

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 4

Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu Trp His Tyr Pro Cys Thr Ile Asn Tyr Thr  
 1 5 10 15

Ile Phe Lys Val Arg Met Tyr Val Gly Gly Val  
 20 25

<210> 5

<211> 35

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 5

```

Ala Leu Ser Thr Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val
1          5          10
Gln Tyr Leu Tyr Gly Val Gly Ser Ser Ile Ala Ser Trp Ala Ile Lys
20          25          30
Trp Glu Tyr
35

```

<210> 6

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 6

```

Val Val Leu Leu Phe Leu Leu Leu Ala Asp Ala Arg Val Cys Ser Cys
1          5          10          15
Leu Trp Met Met Leu Leu Ile Ser Gln Ala Glu Ala
20          25

```

<210> 7

<211> 26

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 7

```

Phe Thr Ser Leu Phe Ser Ser Gly Ala Ser Gln Lys Ile Gln Leu Val
1          5          10          15
Asn Thr Asn Gly Ser Trp His Ile Asn Arg
20          25

```

<210> 8

<211> 26

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 8

Leu Ala Gly Leu Phe Thr Ser Gly Ala Lys Gln Asn Ile Gln Leu Ile  
1 5 10 15

Asn Thr Asn Gly Ser Trp His Ile Asn Arg  
20 25

<210> 9

<211> 26

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 9

Phe Thr Ser Phe Phe Thr Arg Gly Pro Ser Gln Asp Leu Gln Leu Val  
1 5 10 15

Asn Ser Asn Gly Ser Trp His Ile Asn Ser  
20 25

<210> 10

<211> 26

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 10

Leu Ala Asn Leu Phe Ser Ser Gly Ser Lys Gln Asn Leu Gln Leu Ile  
1 5 10 15

Asn Ser Asn Gly Ser Trp His Ile Asn Arg  
20 25

<210> 11

<211> 26

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 11

```

Leu Thr Ser Phe Phe Asn Pro Gly Pro Gln Arg Gln Leu Gln Phe Val
1           5           10           15

Asn Thr Asn Gly Ser Trp His Ile Asn Ser
           20           25

```

<210> 12

<211> 26

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 12

```

Phe Ala Ser Leu Leu Thr Pro Gly Ala Lys Gln Asn Ile Gln Leu Ile
1           5           10           15

Asn Thr Asn Gly Ser Trp His Ile Asn Arg
           20           25

```

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 13

```

Cys Asn Asp Ser Leu His Thr Gly Phe Leu Ala Ala Leu Phe Tyr Thr
1           5           10           15

His

```

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 14

Cys Asn Asp Ser Leu Asn Thr Gly Phe Ile Ala Ser Leu Phe Tyr Thr  
 1 5 10 15

Tyr

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 15

Cys Asn Asp Ser Leu Asn Thr Gly Phe Ile Ala Gly Leu Phe Tyr Tyr  
 1 5 10 15

His

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 16

Cys Asn Asp Ser Leu Asn Thr Gly Phe Leu Ala Ser Leu Phe Tyr Thr  
 1 5 10 15

His

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 17

Cys Asn Asp Ser Leu Gln Thr Gly Phe Ile Ala Gly Leu Met Tyr Ala  
 1 5 10 15

His

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 18

Cys Asn Asp Ser Leu Gln Thr Gly Phe Leu Ala Ser Leu Phe Tyr Thr  
 1                    5                    10                    15

His

<210> 19

<211> 34

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 19

Tyr Ser Trp Gly Glu Asn Glu Thr Asp Val Met Leu Leu Asn Asn Thr  
 1                    5                    10                    15

Arg Pro Pro Gln Gly Asn Trp Phe Gly Cys Thr Trp Met Asn Ser Thr  
                   20                    25                    30

Gly Phe

<210> 20

<211> 34

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 20

Tyr Thr Trp Gly Glu Asn Glu Thr Asp Val Phe Ile Leu Asn Ser Thr  
 1 5 10 15

Arg Pro Pro Gly Gly Ser Trp Phe Gly Cys Thr Trp Met Asn Ser Thr  
 20 25 30

Gly Phe

<210> 21

<211> 34

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 21

Tyr Arg Phe Gly Val Asn Glu Ser Asp Val Phe Leu Leu Thr Ser Leu  
 1 5 10 15

Arg Pro Pro Gin Gly Arg Trp Phe Gly Cys Val Trp Met Asn Ser Thr  
 20 25 30

Gly Phe

<210> 22

<211> 34

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 22

Tyr Thr Trp Gly Glu Asn Glu Thr Asp Val Phe Leu Leu Asn Ser Thr  
 1 5 10 15

Arg Pro Pro His Gly Ala Trp Phe Gly Cys Val Trp Met Asn Ser Thr  
 20 25 30

Gly Phe

<210> 23

<211> 34

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 23

```

Tyr Asn Trp Gly Ser Asn Glu Thr Asp Ile Leu Leu Leu Asn Asn Ile
1           5           10           15

Arg Pro Pro Ala Gly Asn Trp Phe Gly Cys Thr Trp Met Asn Ser Thr
          20           25           30

Gly Phe

```

<210> 24

<211> 34

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 24

```

Tyr Thr Trp Gly Glu Asn Glu Thr Asp Val Phe Met Leu Glu Ser Leu
1           5           10           15

Arg Pro Pro Thr Gly Gly Trp Phe Gly Cys Thr Trp Met Asn Ser Thr
          20           25           30

Gly Phe

```

<210> 25

<211> 27

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 25

```

Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu Trp His Tyr Pro Cys Thr Leu Asn Phe Ser
1           5           10           15

Ile Phe Lys Val Arg Met Tyr Val Gly Gly Val
          20           25

```

<210> 26

<211> 27

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 26

```

Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu Trp His Tyr Pro Cys Thr Ile Asn Tyr Thr
1           5           10           15
Ile Phe Lys Ile Arg Met Tyr Val Gly Gly Val
                20           25

```

<210> 27

<211> 27

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 27

```

Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu Trp His Tyr Pro Cys Thr Val Asn Phe Ser
1           5           10           15
Ile Phe Lys Val Arg Met Phe Val Gly Gly His
                20           25

```

<210> 28

<211> 27

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 28

```

Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu Trp His Phe Pro Cys Thr Ala Asn Phe Ser
1           5           10           15
Val Phe Asn Ile Arg Thr Phe Val Gly Gly Ile
                20           25

```

<210> 29

<211> 27

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 29

```

His Tyr Pro Tyr Arg Leu Trp His Tyr Pro Cys Thr Val Asn Tyr Thr
1           5           10           15

Ile Phe Lys Val Arg Met Phe Ile Gly Gly Leu
                20           25

```

<210> 30

<211> 27

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 30

```

Asp Tyr Ala Tyr Arg Leu Trp His Tyr Pro Cys Thr Val Asn Phe Thr
1           5           10           15

Leu His Lys Val Arg Met Phe Val Gly Gly Thr
                20           25

```

<210> 31

<211> 35

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 31

```

Ala Leu Ser Thr Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val
1           5           10           15

Gln Tyr Leu Tyr Gly Val Gly Ser Ala Phe Val Ser Phe Ala Ile Lys
                20           25           30

Trp Glu Tyr
                35

```

<210> 32

<211> 35

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 32

Ala Leu Ser Thr Gly Leu Leu His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val  
1 5 10 15

Gln Tyr Met Tyr Gly Leu Ser Pro Ala Leu Thr Lys Tyr Ile Val Arg  
20 25 30

Trp Glu Trp  
35

<210> 33

<211> 35

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 33

Arg Leu Ser Thr Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val  
1 5 10 15

Gln Tyr Leu Tyr Gly Val Gly Ser Ala Val Val Gly Trp Ala Leu Lys  
20 25 30

Trp Glu Phe  
35

<210> 34

<211> 35

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 34

Ala Leu Ser Thr Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val  
1 5 10 15

Gln Tyr Leu Tyr Gly Val Gly Ser Ala Val Val Ser Trp Ala Leu Lys  
20 25 30

Trp Glu Tyr  
35

<210> 35

<211> 35

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 35

```

Ala Leu Ser Thr Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Thr
 1           5           10           15
Gln Tyr Leu Tyr Gly Leu Ser Ser Ser Ile Val Ser Trp Ala Val Lys
 20           25           30
Trp Glu Tyr
           35

```

<210> 36

<211> 35

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 36

```

Ala Leu Ser Thr Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val
 1           5           10           15
Gln Tyr Leu Tyr Gly Val Ser Thr Asn Val Thr Ser Trp Val Val Lys
 20           25           30
Trp Glu Tyr
           35

```

<210> 37

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 37

Ile Leu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Ala Asp Ala Arg Val Cys Ala Cys  
 1 5 10 15

Leu Trp Met Met Leu Leu Ile Ala Gln Ala Glu Ala  
 20 25

<210> 38

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 38

Val Val Leu Leu Phe Leu Leu Leu Ala Asp Ala Arg Val Cys Ala Cys  
 1 5 10 15

Leu Trp Met Met Leu Ile Leu Leu Gly Gln Ala Glu Ala  
 20 25

<210> 39

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 39

Val Val Leu Val Phe Leu Leu Leu Ala Asp Ala Arg Val Cys Val Ala  
 1 5 10 15

Leu Trp Met Met Leu Leu Ile Ser Gln Ala Glu Ala  
 20 25

<210> 40

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 40

Val	Val	Leu	Ala	Phe	Leu	Leu	Leu	Ala	Asp	Ala	Arg	Val	Ser	Ala	Tyr
1				5					10					15	
Leu	Trp	Met	Met	Phe	Met	Val	Ser	Gln	Val	Glu	Ala				
			20					25							

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Sequência artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Péptido sintético

&lt;400&gt; 41

Ile	Met	Leu	Val	Phe	Leu	Leu	Leu	Ala	Asp	Ala	Arg	Ile	Cys	Thr	Cys
1				5					10					15	
Leu	Leu	Ile	Leu	Leu	Leu	Ile	Cys	Gln	Ala	Glu	Ala				
			20					25							

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Sequência artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Péptido sintético

&lt;400&gt; 42

Ile	Val	Leu	Met	Phe	Leu	Val	Leu	Ala	Asp	Ala	Arg	Ile	Cys	Thr	Cys
1				5					10					15	
Leu	Trp	Leu	Met	Leu	Leu	Ile	Ser	Thr	Val	Glu	Ala				
			20					25							

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Sequência artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Péptido sintético

&lt;400&gt; 43

Ala Gly Val Asp Ala Glu Thr His Val Thr Gly Gly Ser Ala Gly Arg  
 1 5 10 15

Thr Thr

<210> 44

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 44

His Val Thr Gly Gly Ser Ala Gly Arg Thr Thr Ala Gly Leu Val Gly  
 1 5 10 15

Leu Leu

<210> 45

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 45

Gly Arg Thr Thr Ala Gly Leu Val Gly Leu Leu Thr Pro Gly Ala Lys  
 1 5 10 15

Gln Asn

<210> 46

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 46

Val Gly Leu Leu Thr Pro Gly Ala Lys Gln Asn Ile Gln Leu Ile Asn  
 1 5 10 15

Thr Asn

<210> 47

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 47

Ala Lys Gln Asn Ile Gln Leu Ile Asn Thr Asn Gly Ser Trp His Ile  
1 5 10 15

Asn Ser

<210> 48

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 48

Ile Asn Thr Asn Gly Ser Trp His Ile Asn Ser Thr Ala Leu Asn Cys  
1 5 10 15

Asn Glu

<210> 49

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 49

His Ile Asn Ser Thr Ala Leu Asn Cys Asn Glu Ser Leu Asn Thr Gly  
1 5 10 15

Trp Leu

<210> 50

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 50

Asn Cys Asn Glu Ser Leu Asn Thr Gly Trp Leu Ala Gly Leu Phe Tyr  
1 5 10 15

Gln His

<210> 51

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 51

Phe Tyr Gln His Lys Phe Asn Ser Ser Gly Cys Pro Glu Arg Leu Ala  
1 5 10 15

Ser Cys

<210> 52

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 52

Ser Ser Gly Cys Pro Glu Arg Leu Ala Ser Cys Arg Arg Leu Thr Asp  
1 5 10 15

Phe Ala

<210> 53

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 53

Leu Ala Ser Cys Arg Arg Leu Thr Asp Phe Ala Gln Gly Trp Gly Pro  
1 5 10 15

Ile Ser

<210> 54

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 54

Thr Asp Phe Ala Gln Gly Trp Gly Pro Ile Ser Tyr Ala Asn Gly Ser  
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 55

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 55

Gly Pro Ile Ser Tyr Ala Asn Gly Ser Gly Leu Asp Glu Arg Pro Tyr  
1 5 10 15

Cys Trp

<210> 56

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 56

```
Gly Ser Gly Leu Asp Glu Arg Pro Tyr Cys Trp His Tyr Pro Pro Arg
1           5           10           15
Pro Cys
```

<210> 57

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 57

```
Pro Tyr Cys Trp His Tyr Pro Pro Arg Pro Cys Gly Ile Val Pro Ala
1           5           10           15
Lys Ser
```

<210> 58

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 58

```
Pro Arg Pro Cys Gly Ile Val Pro Ala Lys Ser Val Cys Gly Pro Val
1           5           10           15
Tyr Cys
```

<210> 59

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 59

Pro Ala Lys Ser Val Cys Gly Pro Val Tyr Cys Phe Thr Pro Ser Pro  
1 5 10 15

Val Val

<210> 60

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 60

Pro Val Tyr Cys Phe Thr Pro Ser Pro Val Val Val Gly Thr Thr Asp  
1 5 10 15

Arg Ser

<210> 61

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 61

Ser Pro Val Val Val Gly Thr Thr Asp Arg Ser Gly Ala Pro Thr Tyr  
1 5 10 15

Ser Trp

<210> 62

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 62

Thr Tyr Ser Trp Gly Ala Asn Asp Thr Asp Val Phe Val Leu Asn Asn  
1 5 10 15

Thr Arg

<210> 63

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 63

```

Asp Thr Asp Val Phe Val Leu Asn Asn Thr Arg Pro Pro Leu Gly Asn
1           5           10           15
Trp Phe

```

<210> 64

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 64

```

Asn Asn Thr Arg Pro Pro Leu Gly Asn Trp Phe Gly Cys Thr Trp Met
1           5           10           15
Asn Ser

```

<210> 65

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 65

```

Gly Asn Trp Phe Gly Cys Thr Trp Met Asn Ser Thr Gly Phe Thr Lys
1           5           10           15
Val Cys

```

<210> 66



<220>

<223> Péptido sintético

<400> 69

Gly	Asn	Asn	Thr	Leu	Leu	Cys	Pro	Thr	Asp	Cys	Phe	Arg	Lys	His	Pro
1			5						10					15	
Glu Ala															

<210> 70

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 70

Pro	Thr	Asp	Cys	Phe	Arg	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Thr	Tyr	Ser	Arg	Cys
1			5						10					15	
Gly Ser															

<210> 71

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 71

His	Pro	Glu	Ala	Thr	Tyr	Ser	Arg	Cys	Gly	Ser	Gly	Pro	Trp	Ile	Thr
1			5						10					15	
Pro Arg															

<210> 72

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 72

Arg Cys Gly Ser Gly Pro Trp Ile Thr Pro Arg Cys Met Val Asp Tyr  
 1 5 10 15

Pro Tyr

<210> 73

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 73

Ile Thr Pro Arg Cys Met Val Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu Trp His Tyr  
 1 5 10 15

Pro Cys

<210> 74

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 74

Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu Trp His Tyr Pro Cys Thr Ile Asn Tyr Thr  
 1 5 10 15

Ile Phe

<210> 75

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 75

His Tyr Pro Cys Thr Ile Asn Tyr Thr Ile Phe Lys Val Arg Met Tyr  
 1 5 10 15

Val Gly

<210> 76

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 76

Tyr Thr Ile Phe Lys Val Arg Met Tyr Val Gly Gly Val Glu His Arg  
 1 5 10 15

Leu Glu

<210> 77

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 77

Met Tyr Val Gly Gly Val Glu His Arg Leu Glu Ala Ala Cys Asn Trp  
 1 5 10 15

Thr Arg

<210> 78

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 78

His Arg Leu Glu Ala Ala Cys Asn Trp Thr Arg Gly Glu Arg Cys Asp  
 1 5 10 15

Leu Glu

<210> 79

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 79

Asn Trp Thr Arg Gly Glu Arg Cys Asp Leu Glu Asp Arg Asp Arg Ser  
1 5 10 15

Glu Leu

<210> 80

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 80

Cys Asp Leu Glu Asp Arg Asp Arg Ser Glu Leu Ser Pro Leu Leu Leu  
1 5 10 15

Ser Thr

<210> 81

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 81

Arg Ser Glu Leu Ser Pro Leu Leu Leu Ser Thr Thr Gln Trp Gln Val  
1 5 10 15

Leu Pro

<210> 82

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 82

Leu Leu Ser Thr Thr Gln Trp Gln Val Leu Pro Cys Ser Phe Thr Thr  
1 5 10 15

Leu Pro

<210> 83

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 83

Gln Val Leu Pro Cys Ser Phe Thr Thr Leu Pro Ala Leu Ser Thr Gly  
1 5 10 15

Leu Ile

<210> 84

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 84

Thr Thr Leu Pro Ala Leu Ser Thr Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn  
1 5 10 15

Ile Val

<210> 85

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 85

```

Thr Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val Gln Tyr Leu
1           5           10           15
Tyr Gly

```

<210> 86

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 86

```

Gln Asn Ile Val Asp Val Gln Tyr Leu Tyr Gly Val Gly Ser Ser Ile
1           5           10           15
Ala Ser

```

<210> 87

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 87

```

Tyr Leu Tyr Gly Val Gly Ser Ser Ile Ala Ser Trp Ala Ile Lys Trp
1           5           10           15
Gln Tyr

```

<210> 88

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 88

Ser Ile Ala Ser Trp Ala Ile Lys Trp Glu Tyr Val Val Leu Leu Phe  
 1 5 10 15

Leu Leu

<210> 89

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 89

Lys Trp Glu Tyr Val Val Leu Leu Phe Leu Leu Leu Ala Asp Ala Arg  
 1 5 10 15

Val Cys

<210> 90

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 90

Leu Phe Leu Leu Leu Ala Asp Ala Arg Val Cys Ser Cys Leu Trp Met  
 1 5 10 15

Met Leu

<210> 91

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 91

Ala Arg Val Cys Ser Cys Leu Trp Met Met Leu Leu Ile Ser Gln Ala  
 1 5 10 15

Glu Ala

<210> 92

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 92

Trp Met Met Leu Leu Ile Ser Gln Ala Glu Ala Ala Leu Glu Gln Leu  
1 5 10 15

Val Ile

<210> 93

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 93

Ala Gly Val Asp Gly Glu Thr His Thr Thr Gly Arg Val Ala Gly His  
1 5 10 15

Thr Thr

<210> 94

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 94

His Thr Thr Gly Arg Val Ala Gly His Thr Thr Ser Gly Phe Thr Ser  
1 5 10 15

Leu Phe

<210> 95

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 95

Gly His Thr Thr Ser Gly Phe Thr Ser Leu Phe Ser Ser Gly Ala Ser  
 1 5 10 15

Gln Lys

<210> 96

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 96

Thr Ser Leu Phe Ser Ser Gly Ala Ser Gln Lys Ile Gln Leu Val Asn

1 5 10 15

Thr Asn

<210> 97

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 97

Ala Ser Gln Lys Ile Gln Leu Val Asn Thr Asn Gly Ser Trp His Ile  
 1 5 10 15

Asn Arg

<210> 98

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 98

```

His Ile Asn Arg Thr Ala Leu Asn Cys Asn Asp Ser Leu Gln Thr Gly
1           5           10           15
Phe Phe

```

<210> 99

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 99

```

Asn Cys Asn Asp Ser Leu Gln Thr Gly Phe Phe Ala Ala Leu Phe Tyr
1           5           10           15
Ala His

```

<210> 100

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 100

```

Thr Gly Phe Phe Ala Ala Leu Phe Tyr Ala His Lys Phe Asn Ser Ser
1           5           10           15
Gly Cys

```

<210> 101

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 101

```

Phe Tyr Ala His Lys Phe Asn Ser Ser Gly Cys Pro Glu Arg Met Ala
1           5           10           15
Ser Cys

```

<210> 102

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 102

```

Ser Ser Gly Cys Pro Glu Arg Met Ala Ser Cys Arg Pro Ile Asp Trp
1           5           10           15
Phe Ala

```

<210> 103

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 103

```

Met Ala Ser Cys Arg Pro Ile Asp Trp Phe Ala Glu Gly Trp Gly Pro
1           5           10           15
Ile Thr

```

<210> 104

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 104

Asp Trp Phe Ala Gln Gly Trp Gly Pro Ile Thr Tyr Thr Lys Pro Asn  
 1 5 10 15

Ser Ser

<210> 105

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 105

Pro Asn Ser Ser Asp Gln Arg Pro Tyr Cys Trp His Tyr Ala Pro Arg  
 1 5 10 15

Pro Cys

<210> 106

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 106

Pro Tyr Cys Trp His Tyr Ala Pro Arg Pro Cys Gly Val Val Pro Ala  
 1 5 10 15

Ser Gln

<210> 107

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 107

Pro Arg Pro Cys Gly Val Val Pro Ala Ser Gln Val Cys Gly Pro Val  
 1 5 10 15

Tyr Cys

<210> 108

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 108

Pro Ala Ser Gln Val Cys Gly Pro Val Tyr Cys Phe Thr Pro Ser Pro  
1 5 10 15

Val Val

<210> 109

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 109

Pro Val Tyr Cys Phe Thr Pro Ser Pro Val Val Val Gly Thr Thr Asp  
1 5 10 15

Arg Ser

<210> 110

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 110

Ser Pro Val Val Val Gly Thr Thr Asp Arg Ser Gly Val Pro Thr Tyr  
1 5 10 15

Ser Trp

<210> 111

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 111

Thr	Asp	Arg	Ser	Gly	Val	Pro	Thr	Tyr	Ser	Trp	Gly	Glu	Asn	Glu	Thr
1				5					10					15	

Asp Val

<210> 112

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 112

Thr	Tyr	Ser	Trp	Gly	Glu	Asn	Glu	Thr	Asp	Val	Met	Leu	Leu	Asn	Asn
1				5					10					15	

Thr Arg

<210> 113

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 113

Glu	Thr	Asp	Val	Met	Leu	Leu	Asn	Asn	Thr	Arg	Pro	Pro	Gln	Gly	Asn
1				5					10					15	

Trp Phe

<210> 114

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 114

Asn Asn Thr Arg Pro Pro Gln Gly Asn Trp Phe Gly Cys Thr Trp Met  
1 5 10 15

Asn Ser

<210> 115

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 115

Trp Met Asn Ser Thr Gly Phe Thr Lys Thr Cys Gly Gly Pro Pro Cys  
1 5 10 15

Asn Ile

<210> 116

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 116

Thr Lys Thr Cys Gly Gly Pro Pro Cys Asn Ile Gly Gly Val Gly Asn  
1 5 10 15

Arg Thr

<210> 117

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 117

Pro Cys Asn Ile Gly Gly Val Gly Asn Arg Thr Leu Ile Cys Pro Thr  
1                   5                   10                   15

Asp Cys

<210> 118

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 118

Gly Asn Arg Thr Leu Ile Cys Pro Thr Asp Cys Phe Arg Lys His Pro  
1                   5                   10                   15

Glu Ala

<210> 119

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 119

Pro Thr Asp Cys Phe Arg Lys His Pro Glu Ala Thr Tyr Thr Lys Cys  
1                   5                   10                   15

Gly Ser

<210> 120

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 120

His Pro Glu Ala Thr Tyr Thr Lys Cys Gly Ser Gly Pro Trp Leu Thr  
 1 5 10 15

Pro Arg

<210> 121

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 121

Lys Cys Gly Ser Gly Pro Trp Leu Thr Pro Arg Cys Leu Val Asp Tyr  
 1 5 10 15

Pro Tyr

<210> 122

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 122

Leu Thr Pro Arg Cys Leu Val Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu Trp His Tyr  
 1 5 10 15

Pro Cys

<210> 123

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 123

Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu Trp His Tyr Pro Cys Thr Leu Asn Phe Ser  
 1 5 10 15

Ile Phe

<210> 124

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 124

His Tyr Pro Cys Thr Leu Asn Phe Ser Ile Phe Lys Val Arg Met Tyr  
1 5 10 15

Val Gly

<210> 125

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 125

Met Tyr Val Gly Gly Val Glu His Arg Leu Asn Ala Ala Cys Asn Trp  
1 5 10 15

Thr Arg

<210> 126

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 126

His Arg Leu Asn Ala Ala Cys Asn Trp Thr Arg Gly Glu Arg Cys Asn  
1 5 10 15

Leu Glu

<210> 127

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 127

```

Asn Trp Thr Arg Gly Glu Arg Cys Asn Leu Glu Asp Arg Asp Arg Ser
1           5           10           15

```

Glu Leu

<210> 128

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 128

```

Cys Asn Leu Glu Asp Arg Asp Arg Ser Glu Leu Ser Pro Leu Leu Leu
1           5           10           15

```

Ser Thr

<210> 129

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 129

```

Arg Ser Glu Leu Ser Pro Leu Leu Leu Ser Thr Thr Glu Trp Glu Ile
1           5           10           15

```

Leu Pro

<210> 130

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>



Gln Asn Ile Val Asp Val Gln Tyr Leu Tyr Gly Val Gly Ser Ala Phe  
 1 5 10 15

Val Ser

- <210> 134
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Sequência artificial
- <220>
- <223> Péptido sintético
- <400> 134

Ala Phe Val Ser Phe Ala Ile Lys Trp Glu Tyr Ile Leu Leu Leu Phe  
 1 5 10 15

Leu Leu

- <210> 135
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Sequência artificial
- <220>
- <223> Péptido sintético
- <400> 135

Leu Phe Leu Leu Leu Ala Asp Ala Arg Val Cys Ala Cys Leu Trp Met  
 1 5 10 15

Met Leu

- <210> 136
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Sequência artificial
- <220>
- <223> Péptido sintético
- <400> 136

Ala Arg Val Cys Ala Cys Leu Trp Met Met Leu Leu Ile Ala Gln Ala  
 1 5 10 15

Glu Ala

<210> 137

<211> 360

<212> PRT

<213> Vírus da hepatite C

<400> 137

Glu Thr His Val Thr Gly Gly Asn Ala Gly Arg Thr Thr Ala Gly Leu  
 1 5 10 15

Val Gly Leu Leu Thr Pro Gly Ala Lys Gln Asn Ile Gln Leu Ile Asn  
 20 25 30

Thr Asn Gly Ser Trp His Ile Asn Ser Thr Ala Leu Asn Cys Asn Glu  
 35 40 45

Ser Leu Asn Thr Gly Trp Leu Ala Gly Leu Phe Tyr Gln His Lys Phe  
 50 55 60

Asn Ser Ser Gly Cys Pro Glu Arg Leu Thr Ser Cys Arg Arg Leu Thr  
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Gln Gly Trp Gly Pro Ile Ser Tyr Ala Asn Gly Ser Gly  
 85 90 95

Leu Asp Glu Arg Pro Tyr Cys Trp His Tyr Pro Pro Arg Pro Cys Gly



&lt;400&gt; 138

Ala Thr Tyr Thr Ser Gly Gly Val Ala Gly Arg Thr Thr Ser Gly Phe  
 1 5 10 15  
 Thr Ser Leu Phe Ser Ser Gly Ala Ser Gln Lys Ile Gln Leu Val Asn  
 20 25 30  
 Thr Asn Gly Ser Trp His Ile Asn Arg Thr Ala Leu Asn Cys Asn Asp  
 35 40 45  
 Ser Leu His Thr Gly Phe Leu Ala Ala Leu Phe Tyr Thr His Lys Phe  
 50 55 60  
 Asn Ser Ser Gly Cys Pro Glu Arg Met Ala Ser Cys Arg Pro Ile Asp  
 65 70 75 80  
 Gly Phe Ala Gln Gly Trp Gly Pro Ile Thr Tyr Thr Glu Pro Asn Ser  
 85 90 95  
 Pro Asp Gln Arg Pro Tyr Cys Trp His Tyr Ala Pro Arg Pro Cys Gly  
 100 105 110  
 Ile Val Pro Ala Ser Gln Val Cys Gly Pro Val Tyr Cys Phe Thr Pro  
 115 120 125  
 Ser Pro Val Val Val Gly Thr Thr Asp Arg Ser Gly Val Pro Thr Tyr  
 130 135 140  
 Ser Trp Gly Glu Asn Glu Thr Asp Val Met Leu Leu Asn Asn Thr Arg  
 145 150 155 160  
 Pro Pro Gln Gly Asn Trp Phe Gly Cys Thr Trp Met Asn Ser Thr Gly  
 165 170 175  
 Phe Thr Lys Thr Cys Gly Gly Pro Pro Cys Asn Ile Gly Gly Val Gly  
 180 185 190  
 Asn Arg Thr Leu Ile Cys Pro Thr Asp Cys Phe Arg Lys His Pro Glu  
 195 200 205  
 Ala Thr Tyr Thr Lys Cys Gly Ser Gly Pro Trp Leu Thr Pro Arg Cys  
 210 215 220  
 Leu Val Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu Trp His Tyr Pro Cys Thr Leu Asn  
 225 230 235 240  
 Phe Ser Ile Phe Lys Val Arg Met Tyr Val Gly Gly Val Glu His Arg  
 245 250 255  
 Leu Asn Ala Ala Cys Asn Trp Thr Arg Gly Glu Arg Cys Asn Leu Glu  
 260 265 270  
 Asp Arg Asp Arg Ser Glu Leu Ser Pro Leu Leu Leu Ser Thr Thr Glu  
 275 280 285

Trp Gln Ile Leu Pro Cys Ala Phe Thr Thr Leu Pro Ala Leu Ser Thr  
 298 295 300  
 Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val Gln Tyr Leu Tyr  
 305 310 315 320  
 Gly Val Gly Ser Ala Phe Val Ser Phe Ala Ile Lys Trp Glu Tyr Ile  
 325 330 335  
 Leu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Ala Asp Ala Arg Val Cys Ala Cys Leu  
 340 345 350  
 Trp Met Met Leu Leu Ile Ala Gln  
 355 360

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*A presente listagem de referências citadas pelo requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o IEP não assume nenhuma responsabilidade.*

**Patentes de invenção citadas na descrição**

- US 3050000 A [0004]
- WO 2004044220 A [0041]

**Literatura citada na descrição, para além das patentes de invenção**

- **Agnello et al.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, vol. 96, 12766-12771 [0052]
- **Allison et al.** J. Virol., 2001, vol. 75, 4268-75 [0052]
- **Allison et al.** J. Virol., 1999, vol. 73, 5605-12 [0052]
- **Barth et al.** J. Biol. Chem., 2003, vol. 278, 41003-12 [0052]
- **Bartosch et al.** J. Biol. Chem., 2003, vol. 278, 41624-30 [0052]
- **Biou et al.** Protein Engineering, 1988, vol. 2, 185-91 [0052]
- **Bressanelli et al.** EMBO J., 2004, vol. 23, 728-38 [0052]
- **Chou, P. Y.; Fasman, G. D.** Biochemistry, 1974, vol. 13, 222-45 [0052]
- **Clark-Lewis et al.** Science, 1986, vol. 231, 134-9 [0052]
- **Colombo, M.** Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2000, vol. 14, 327-39 [0052]
- **Cormier et al.** Proc Natl. Acad. Sci. USA., 2004, vol. 101, 7270-4 [0052]
- **Flint et al.** J. Virol., 1999, vol. 73, 6782-90 [0052]

- **Flint, M.; McKeating, J.A.** *Rev. Med. Virol.*, 2000, vol. 10, 101-17 [0052]
- **Flint et al.** *J. Virol.*, 2004, vol. 78, 6875-82 [0052]
- **Gallaher, W. R.** *Cell*, 1987, vol. 50, 327-8 [0052]
- **Gallaher, W. R.** *Cell*, 1996, vol. 85, 1-2 [0052]
- **Gallaher et al.** *AIDS Res. Hum. Retro.*, 1989, vol. 5, 431-40 [0052]
- **Gallaher et al.** *BMC Microbiol.*, 2001, vol. 1, 1 [0052]
- **Garry, R. F.; DASH S.** *Virology*, 2003, vol. 307, 255-65 [0052]
- **Gibbons et al.** *Nature*, 2004, vol. 427, 320-5 [0052]
- **Hofmann, K.; Stoffel, W.** *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1993, vol. 374, 166 [0052]
- **Hsu et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2003, vol. 100, 7271-6 [0052]
- **Jardetzky, T. S.; Lamb, R. A.** *Nature*, 2004, vol. 427 (6972), 307-8 [0052]
- **Kuhn et al.** *Cell*, 2002, vol. 108, 717-25 [0052]
- **Kwong et al.** *Nature*, 1998, vol. 393, 648-59 [0052]
- **Lalezari et al.** *Antivir. Ther.*, 2003, vol. 8, 279-87 [0052]
- **Lescar et al.** *Cell*, 2001, vol. 105, 137-48 [0052]
- **McKeating, J.A.** *Understanding hepatitis C virus. Gut* [0052]
- **Modis.** *Nature*, 2004, vol. 427, 313-319 [0052]
- **Pearson, W. R.; Lipman, D. J.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, vol. 85, 2444-8 [0052]
- **Pileri et al.** *Science*, 1998, vol. 282, 938-941 [0052]
- **Pohlmann et al.** *J. Virol.*, 2003, vol. 77, 4070-80 [0052]
- **Poynard et al.** *Lancet*, 2003, vol. 362, 2095-100 [0052]
- **Qureshi et al.** *AIDS*, 1990, vol. 4, 553-558 [0052]
- **Rey et al.** *Nature*, 1995, vol. 375, 291-8 [0052]
- **Roccasecca et al.** *J. Virol*, 2003, vol. 77, 1856-67 [0052]
- **Scarselli et al.** *EMBO J.*, 2002, vol. 21, 5017-5025 [0052]

- **Rost, B.; Liu, J.** *Nucleic Acids Res*, 2003, vol. 31, 3300-4 [0052]
- **Smith, T.F.; Waterman, M. S.** *J. Mol. Biol.*, 1981, vol. 147, 195-7 [0052]
- **Strauss, J. H.; Strauss, E.G.** *Microbiol. Rev.*, 1994, vol. 58, 491-562 [0052]
- **White et al.** *Membrane Protein Explorer version 2.2a*, 2003, <http://blanco.biomol.uci.edu/mpex> [0052]
- **Wild et al.** *AIDS Res. Hum. Retro.*, 1993, vol. 9, 1051-3 [0052]
- **Wild et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1994, vol. 91, 9770-4 [0052]
- **Wilson et al.** *Nature*, 1981, vol. 289, 366-73 [0052]
- **Yagnik et al.** *Proteins*, 2000, vol. 40, 355-66 [0052]
- **Zhang et al.** *J. Virol.*, vol. 78, 1440-55 [0052]

Lisboa, 18/10/2010

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Composição farmacêutica que compreende um ou vários péptidos seleccionados entre o conjunto constituído por um péptido que compreende uma sequência seleccionada entre a SEQ ID NO: 1 e SEQ ID NO: 42.

2. Composição farmacêutica que compreende pelo menos um péptido seleccionado entre um ou vários dos seguintes:

a) um péptido constituído pela sequência de aminoácidos seleccionada entre qualquer uma das SEQ ID NO: 1 e SEQ ID NO: 42, em que o radical do terminal N é um grupo amino e o radical do terminal C é um grupo carboxilo;

b) um péptido constituído pela sequência de aminoácidos seleccionada entre qualquer uma das SEQ ID NO: 1 e SEQ ID NO: 42, em que o radical grupo amino do terminal N é substituído por um radical do terminal N seleccionado entre o conjunto constituído por: um grupo acetilo, um grupo hidrofóbico, um grupo carbobenzoxilo, um grupo dansilo, um grupo t-butoxicarbonilo ou um grupo que é um veículo macromolecular, seleccionado entre um conjugado de lípidos, um polietileno-glicol ou um hidrato de carbono e/ou em que o grupo carboxilo do terminal C é substituído por um radical no terminal C seleccionado entre o conjunto constituído por um grupo amidogénio, um grupo hidrofóbico, um grupo t-butoxi-carbonilo, ou um grupo macromolecular, seleccionado entre um conjugado de lípidos, polietileno-glicol ou um hidrato de carbono;

c) um péptido constituído pela sequência seleccionada entre qualquer uma das SEQ ID NO: 1 e SEQ ID NO: 42, em que há pelo menos uma ligação que liga resíduos aminoácidos adjacentes que é uma ligação não peptídica;

d) um péptido constituído pela sequência seleccionada entre qualquer uma das SEQ ID NO: 1 e SEQ ID NO: 42, em que

há pelo menos um resíduo de aminoácido que apresenta a configuração de isómero D.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que o radical terminal no aminoácido do terminal amino é um grupo acetilo, um grupo hidrofóbico, um grupo carbobenzoxilo, um grupo dansilo, um grupo t-butoxicarbonilo ou um grupo que é um veículo macrocelular seleccionado entre um conjugado de lípidos, um polietileno-glicol ou um hidrato de carbono e/ou o radical terminal no aminoácido do terminal C é um grupo hidrofóbico, um grupo t-butoxicarbonilo ou um grupo macrocelular seleccionado entre um conjugado de lípidos, um polietileno-glicol ou um hidrato de carbono.

4. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que a composição compreende um péptido constituído por uma sequência seleccionada entre qualquer uma das SEQ ID NO: 1 e SEQ ID NO: 42, em que o radical terminal no aminoácido do terminal amino é um grupo que é um veículo macrocelular seleccionado entre um conjugado de lípidos, um polietileno-glicol ou um hidrato de carbono e/ou o radical terminal no aminoácido do terminal C é um grupo que é um veículo macrocelular seleccionado entre um conjugado de lípidos, um polietileno-glicol ou um hidrato de carbono.

5. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que pelo menos uma ligação é uma ligação não peptídica, seleccionada entre o conjunto constituído por uma ligação imido, uma ligação éster, uma ligação hidrazina, uma ligação semicarbazóide ou uma ligação azo.

6. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que pelo menos um aminoácido é um isómero D de um aminoácido.

7. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que o radical terminal no grupo aminoácido do terminal N é um grupo amino e o radical terminal no aminoácido do terminal C é um grupo carboxilo.

8. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que pelo menos um péptido é seleccionado entre o conjunto de péptidos constituído por uma sequência seleccionada entre as SEQ ID NO: 7 a 42.

9. Medicamento utilizável no tratamento ou na prevenção de infecções com o vírus da hepatite C num paciente, em que o medicamento compreende uma composição farmacêutica de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8.

10. Utilização de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a prevenção de infecções com o vírus da hepatite C num paciente.

11. Anticorpo substancialmente purificado que é preparado utilizando, como imunogéneo, um péptido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

12. Medicamento utilizável no tratamento ou na prevenção de infecções com o vírus da hepatite C num paciente, em que o medicamento compreende um ou vários péptidos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 e/ou um anticorpo de acordo com a reivindicação 11, o qual compreende ainda um ou vários péptidos e/ou um ou vários anticorpos com o objectivo de inibir o passo de fusão à membrana mediado pela proteína 1 do invólucro do vírus da hepatite C.

13. Anticorpo de acordo com a reivindicação 11 utilizável no tratamento ou na prevenção de infecções com o vírus da hepatite C num paciente.

14. Utilização de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 e/ou de um anticorpo de acordo com a reivindicação 11 na preparação de um medicamento para o tratamento ou para a prevenção de infecções com o vírus da hepatite C num paciente.

15. Péptido constituído por uma sequência seleccionada entre qualquer uma das SEQ ID NO: 1 a 6.

16. Péptido constituído por uma sequência seleccionada entre qualquer uma das SEQ ID NO: 7 a 42.

Lisboa, 18/10/2010

		4	5	8		
H77	ETEVTTGGGAG	RTTAGIVVLL	TEGAKQNIQL	INTKGSNHN	STALKNBSL	WTKWLAGLFY
J4	ETHTTGRVAG	HTTSHRTSLP	ERGASQNIQL	VWTKGSHHN	RTALKNBSL	QWTFALPY
				85		
H77	QKRFNSGGCF	ERLASCRLT	DPAQGGPFI	YANGSLDER	PYCHYFEP	GGVFAKVC
J4	AKRFNSGGCF	ERMASCRFD	WPAQGGPFI	YTKFNSDQR	PYCHYAFED	GGVFAKVC
H77	GPVYCTPSP	VVGTTRSG	APTYSWANE	TDVPLNTR	PELGNPCKT	WMSYGTKY
J4	GPVYCTPSP	VVGTTRSG	VPTYSWANE	TDVPLNTR	PELGNPCKT	WMSYGTKY
				99	32	33
H77	CGAPFCVIGG	VGNRLICPT	DCFRKHEAT	YKCGSGPNI	YPRCVYPI	RLWYFCTIN
J4	CGAPFCVIGG	VGNRLICPT	DCFRKHEAT	YKCGSGPNI	YPRCVYPI	RLWYFCTIN
				108	109	
H77	YTIKVRMY	GOVERLEAA	CNWTGERCD	LEDRSRSL	PILLSTTRQ	VLRCSFTLE
J4	YTIKVRMY	GOVERLEAA	CNWTGERCD	LEDRSRSL	PILLSTTRQ	VLRCSFTLE
		41	44	45	46	50
H77	ALSTGLIHL	QWIVVQYLY	GVGSIANR	IKWYVLLP	LLADARVCS	CLWGLLIQ
J4	ALSTGLIHL	QWIVVQYLY	GVGSIANR	IKWYVLLP	LLADARVCS	CLWGLLIQ

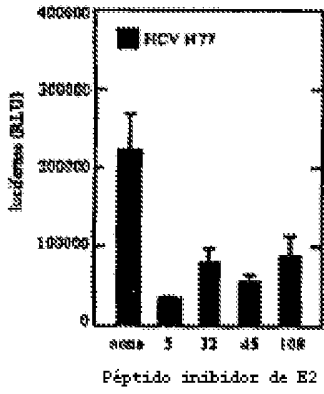


FIG. 2A

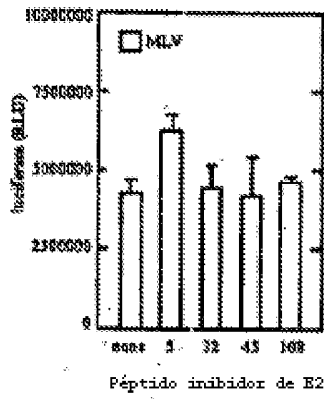


FIG. 2B

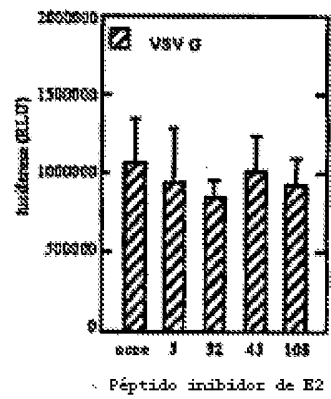
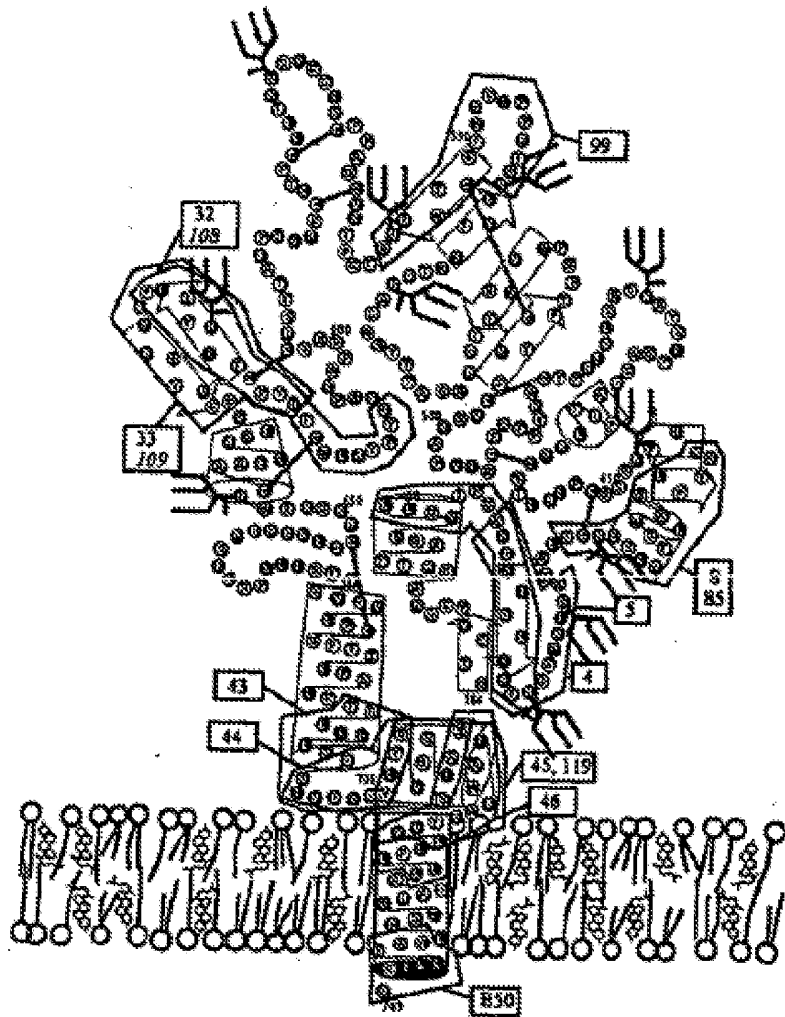


FIG. 2C



Proteína 2 do invólucro  
do vírus da hepatite C (E2)

