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

(21) BR 112020003622-6 A2

(22) Data do Depósito: 21/08/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 01/09/2020

(54) Título: CADEIA PESADA DE ANTICORPO, ANTICORPO, BIBLIOTECAS, KIT, MÉTODO DE PREPARO DE UMA BIBLIOTECA, MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UMA BIBLIOTECA DE ANTICORPOS, FAGO, MÉTODO DE GERAÇÃO DE UM ANTICORPO BIESPECÍFICO E ANTICORPO BIESPECÍFICO

(51) Int. Cl.: C40B 40/08; C40B 50/04.

(71) Depositante(es): ADAGENE INC..

(72) Inventor(es): PETER PEIZHI LUO; YAN LI; FANGYONG DU.

(86) Pedido PCT: PCT CN2017098299 de 21/08/2017

(87) Publicação PCT: WO 2019/036842 de 28/02/2019

(85) Data da Fase Nacional: 20/02/2020

(57) Resumo: Trata-se de bibliotecas que contêm polinucleotídeos, em que um dos polinucleotídeos codifica uma cadeia pesada de anticorpo com regiões hipervariáveis específicas HVR-H1 e HVR-H2. Ademais, são fornecidas, no presente documento, bibliotecas que contêm polinucleotídeos que codificam uma pluralidade de anticorpos exclusivos, em que cada anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve. Além disto, são fornecidos anticorpos, bibliotecas de polipeptídeos, bibliotecas de vetores, células, animais não humanos, cadeias pesadas de anticorpo, métodos de produção de uma biblioteca de anticorpos, kits e métodos de geração de um anticorpo biespecífico relacionado aos mesmos.

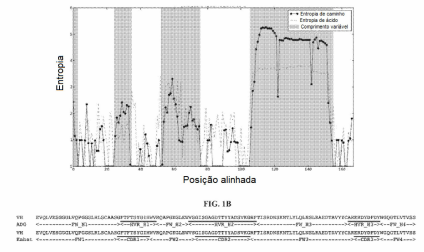


FIG. 1B

“CADEIA PESADA DE ANTICORPO, ANTICORPO, BIBLIOTECAS, KIT, MÉTODO DE PREPARO DE UMA BIBLIOTECA, MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UMA BIBLIOTECA DE ANTICORPOS, FAGO, MÉTODO DE GERAÇÃO DE UM ANTICORPO BIESPECÍFICO E ANTICORPO BIESPECÍFICO”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente divulgação se refere a bibliotecas contendo polinucleotídeos sintéticos que codificam cadeias pesadas de anticorpo (por exemplo, cadeias pesadas de um anticorpo humano dinâmico), assim como cadeias pesadas de anticorpo, anticorpos, células, animais, métodos e kits relacionados aos mesmos.

ANTECEDENTES

[002] Anticorpos monoclonais se tornam extremamente úteis numa ampla variedade de campos, incluindo pesquisa biológica, diagnósticos médicos e produtos farmacêuticos. A variabilidade de especificidades de ligação potenciais permite anticorpos com especificidade e potência valiosas. No entanto, esta variabilidade torna difícil e trabalhosa a triagem através de um grande número de anticorpos para identificar um ou mais dentre eles com as propriedades desejadas.

[003] Um método de identificação de um anticorpo de interesse consiste na triagem através de uma biblioteca de anticorpos, tal como uma biblioteca de sequências de células B clonadas, uma biblioteca de exibição de fagos, uma biblioteca de exibição de levedura e assim por diante. Estas bibliotecas permitem que alguém realize a triagem através de um grande número de anticorpos, representando uma multiplicidade de sequências de anticorpos exclusivos, para identificar anticorpos com propriedades específicas de interesse, por exemplo, ligação a um alvo particular, afinidade de ligação, seletividade e similares. No entanto, as bibliotecas atuais têm limitações particulares. As bibliotecas derivadas de uma fonte biológica, tal como um

repertório de células B humanas, são limitadas àquelas sequências de anticorpos que podem ser clonadas a partir da fonte. As bibliotecas sintéticas podem incluir sequências de ocorrência não natural em comparação com as bibliotecas biologicamente derivadas, porém elas são muito limitadas pela quantidade de anticorpos que podem ser sintetizados num período de tempo particular. Ademais, bibliotecas extremamente grandes exigem abordagens de triagem mais demoradas e exaustivas; de outro modo, apenas uma fração da biblioteca pode ser analisada de modo prático para um anticorpo de interesse.

[004] Portanto, existe uma necessidade de desenvolvimento de bibliotecas de anticorpo dinâmicas contendo um conjunto robusto de unidades dinâmicas com perfis de sequência desenvolvíveis bem definidos para projetar e construir anticorpos dinâmicos que são potencialmente mais relevantes funcionalmente. Tais bibliotecas podem aprimorar muito não apenas a diversidade dos sítios de ligação ao anticorpo em anticorpos dentro da biblioteca, mas, também a eficiência de triagem para anticorpos que abrigam epítopos inovadores e/ou conformacionais num determinado antígeno. Além disto, tais bibliotecas podem aumentar a probabilidade com que um anticorpo particular de interesse pode ser identificado com um alto perfil de afinidade e capacidade de desenvolvimento.

[005] Todas as referências citadas no presente documento, incluindo pedidos de patente, publicações de patente e números de acesso ao UniProtKB/Swiss-Prot, são incorporadas ao presente documento a título de referência em sua totalidade, como se cada referência individual fosse específica e individualmente indicada para ser incorporada a título de referência.

BREVE SUMÁRIO

[006] Para atender as necessidades acima e outras necessidades, são reveladas no presente documento sequências de anticorpos, tais como regiões hipervariáveis de cadeia pesada (HVRs) e regiões variáveis de cadeia

pesada (por exemplo, regiões V_H), que permitem anticorpos humanos dinâmicos. Estas sequências foram projetadas para permitir anticorpos com alças de sequências HVR altamente flexíveis que são capazes de ligar seus alvos com alta potência e/ou reconhecer múltiplos epítopos úteis e/ou reagir de modo cruzado com epítopos compartilhados entre diferentes espécies com baixa identidade de sequência (aproximadamente 60% de identidade de sequência ou menos). Vantajosamente, estas sequências de anticorpos permitem a criação de bibliotecas muito menores que, no entanto, contêm uma multiplicidade de anticorpos úteis e/ou uma diversidade muito maior num determinado tamanho de biblioteca. Tais bibliotecas podem ser usadas para identificar novos anticorpos de interesse que são específicos para uma ampla faixa de alvos ou, em alguns casos, reativos de modo cruzado contra múltiplos alvos de interesse. Adicionalmente, um conceito e metodologia inovadores são introduzidos e implementados no presente documento para projetar e construir bibliotecas de anticorpos dinâmicas com o uso de unidades dinâmicas recentemente identificadas para capturar uma ampla faixa de flexibilidade conformacional de sítios de ligação ao anticorpo em bibliotecas físicas compactas. Além disto, os resultados com o uso de tais anticorpos (conforme descrito abaixo) realçam a capacidade de identificar anticorpos a partir destas bibliotecas que direcionam epítopos conformacionais e/ou sítios evolucionalmente conservados num determinado antígeno a partir de espécies diferentes com baixa identidade de sequência (por exemplo, abaixo de 60% a 70%).

[007] Consequentemente, num aspecto, são fornecidas no presente documento uma ou mais sequências de aminoácidos HVR-H1, e/ou um ou mais polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) que codificam as mesmas, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em: Fórmula (I): X1TFX2X3YX4IHWV (SEQ ID NO:198), em que X1 é F ou Y,

X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W; Fórmula (II): YSIX1SGX2X3WX4WI (SEQ ID NO:199), em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T; e Fórmula (III): FSLSTX1GVX2VX3WI (SEQ ID NO:200), em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52 e 137-158. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs:1-52.

[008] Em outro aspecto, são fornecidas no presente documento uma ou mais sequências de aminoácidos HVR-H2 e/ou um ou mais polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) que codificam as mesmas, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em: Fórmula (IV): LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL (SEQ ID NO:201), em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T; Fórmula (V): IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV (SEQ ID NO:202), em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y; Fórmula (VI): IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV (SEQ ID NO:203), em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y; Fórmula (VII): VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF (SEQ ID NO: 204), em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T; Fórmula (VIII): IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV (SEQ ID NO:205), em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N; Fórmula (IX): IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV (SEQ ID NO:206), em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N; e Fórmula (X): VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF (SEQ ID NO: 207), em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em: Fórmula

(IV); Fórmula (VII); Fórmula (VIII); Fórmula (IX); Fórmula (XI): IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV (SEQ ID NO:208), em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y; Fórmula (XII): IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV (SEQ ID NO:209), em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y; e Fórmula (XIII): VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF (SEQ ID NO:210), em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é P ou S. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 53-136 e 159-164. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53-136.

[009] Em outro aspecto, são fornecidas no presente documento uma ou mais sequências de aminoácidos HVR-H3 e/ou um ou mais polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) que codificam as mesmas, em que a HVR-H3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:223-256.

[010] Em outro aspecto, são fornecidas no presente documento uma ou mais sequências de aminoácidos HVR-L1 e/ou um ou mais polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) que codificam as mesmas, em que a HVR-L1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:257-264.

[011] Em outro aspecto, são fornecidas no presente documento uma ou mais sequências de aminoácidos HVR-L3 e/ou um ou mais polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) que codificam as mesmas, em que a HVR-L3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:265-274.

[012] Em outro aspecto, é fornecido no presente documento um polinucleotídeo (por exemplo, um polinucleotídeo sintético) que codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1,

uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos), em que pelo menos um (por exemplo, pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos dez, etc.) dos polinucleotídeos na biblioteca codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos), em que cada um dos polinucleotídeos na biblioteca codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III).

[013] Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-52 e 137-158. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-52. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 33, 34, 38, 40, 42, 43, 45, 47, 49, 50 e 51. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 2, 3, 14, 15, 30, 32, 35, 37, 39, 41, 44, 46 e 48. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que

consiste nas SEQ ID NOs: 6, 10, 17, 29, 36 e 52;

[014] Em algumas modalidades que podem ser combinadas com qualquer uma das modalidades anteriores, a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 223-256.

[015] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:165. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:166. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H3 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:167. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H4 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:168. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende pelo menos duas (por exemplo, pelo menos duas, pelo menos três ou todas as quatro) de um FW-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:165, um FW-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:166, um FW-H3 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:167, e um FW-H4 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:168, em qualquer combinação. Em algumas modalidades, a sequência FW-H3 compreende uma mutação de arginina para lisina e R19 da SEQ ID NO:167.

[016] Em outro aspecto, é fornecido no presente documento um polinucleotídeo (por exemplo, um polinucleotídeo sintético) que codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste

na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) e Fórmula (X). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos), em que pelo menos um (por exemplo, pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos dez, etc.) dos polinucleotídeos na biblioteca codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) e Fórmula (X). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos), em que cada um dos polinucleotídeos na biblioteca codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) e Fórmula (X).

[017] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um polinucleotídeo (por exemplo, um polinucleotídeo sintético) que codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos), em que pelo menos um (por exemplo, pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos três, pelo menos

quatro, pelo menos cinco, pelo menos dez, etc.) dos polinucleotídeos na biblioteca codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos), em que cada um dos polinucleotídeos na biblioteca codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII).

[018] Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53-136 e 159-164. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53-136. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53, 60, 63, 65, 66, 67, 70, 82, 89, 93, 95, 105, 109, 110, 117, 121, 122, 123, 124, 128, 129, 130, 131, 132 e 134. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 55, 56, 59, 61, 62, 64, 68, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 72, 81, 83, 86, 90, 91, 99, 100, 103, 106, 107, 108, 112, 113, 116, 118, 126, 135 e 136. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 54, 57, 58, 80, 84, 85, 87, 88, 92, 94, 96, 97, 98, 101, 102, 104, 111, 114, 115, 119, 120, 125, 127 e 133.

[019] Em algumas modalidades que podem ser combinadas com qualquer uma das modalidades anteriores, a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 223-256.

[020] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:165. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:166. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H3 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:167. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H4 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:168. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende pelo menos duas (por exemplo, pelo menos duas, pelo menos três ou todas as quatro) de um FW-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:165, um FW-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:166, um FW-H3 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:167, e um FW-H4 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:168, em qualquer combinação. Em algumas modalidades, a sequência FW-H3 compreende uma mutação de arginina para lisina e R19 da SEQ ID NO:167.

[021] Em outro aspecto, é fornecido no presente documento um polinucleotídeo (por exemplo, um polinucleotídeo sintético) que codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III), e em que a HVR-H2 compreende uma

sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) e Fórmula (X). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos), em que pelo menos um (por exemplo, pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos dez, etc.) dos polinucleotídeos na biblioteca codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III), e em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) e Fórmula (X). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos), em que cada um dos polinucleotídeos na biblioteca codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III), e em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) e Fórmula (X).

[022] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um polinucleotídeo (por exemplo, um polinucleotídeo sintético) que codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do

grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III), e em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos), em que pelo menos um (por exemplo, pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos dez, etc.) dos polinucleotídeos na biblioteca codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III) , e em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos), em que cada um dos polinucleotídeos na biblioteca codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III), e em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII).

[023] Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-52 e 137-158. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma

sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53-136 e 159-164. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-52 e 137-158, e a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 53-136 e 159-164. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-52. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53-136. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-52, e a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 53-136. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 33, 34, 38, 40, 42, 43, 45, 47, 49, 50 e 51, e a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53, 60, 63, 65, 66, 67, 70, 82, 89, 93, 95, 105, 109, 110, 117, 121, 122, 123, 124, 128, 129, 130, 131, 132 e 134. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 2, 3, 14, 15, 30, 32, 35, 37, 39, 41, 44, 46 e 48, e a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 55, 56, 59, 61, 62, 64, 68, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 72, 81, 83, 86, 90, 91, 99, 100, 103, 106, 107, 108, 112, 113, 116, 118, 126, 135 e 136. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 6, 10, 17, 29, 36 e 52, e a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 54, 57, 58, 80, 84, 85, 87, 88, 92, 94, 96, 97, 98, 101,

102, 104, 111, 114, 115, 119, 120, 125, 127 e 133.

[024] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IX); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IX); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IV); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (V); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VIII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (V); uma HVR-H1 que

compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (V); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VIII). Em algumas modalidades, uma HVR-H1 e uma HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XI); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XI). Em algumas modalidades, a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IV); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IV); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (X); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IX); uma HVR que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a

sequência de aminoácidos da Fórmula (X); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VIII); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (X). Em algumas modalidades, a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XIII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XIII); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XIII).

[025] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:157, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:1, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:122; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:138, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:154, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:161; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ

ID NO:145, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:128; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:22, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:61; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:31, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:153, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:155, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:67; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:156, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:100; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:51, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:162; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:138, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:123; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:139, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:110; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:8, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:126; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:13, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:129; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:31, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:124; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:25, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:130; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:150, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:132; uma

HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:162; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:12, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:82; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:149, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:117; e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:7, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:134. Em algumas modalidades, a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:26, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:53; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:151, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:53; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:34, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:50, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:162; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:104; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:5, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:6, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:116; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:7, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:17, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que

compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:25, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:101; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:25, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:114; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:29, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:112; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:152, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:156, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:89; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:157, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:94; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:48, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:58; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:50, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:89; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:50, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:163; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:160; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:87; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:92; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:93; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:97;

uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:103; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:164; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:137, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:54; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:3, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:127; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:4, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:85; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:4, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:110; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:139, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:109; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:139, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:8, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:120; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:140, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:131; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:141, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:116; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:142, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:159; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:143, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:116; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:144, e uma HVR-

H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:146, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:110; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:147, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:133; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:148, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:13, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:118.

[026] Em algumas modalidades que podem ser combinadas com qualquer uma das modalidades anteriores, os polinucleotídeos na biblioteca contêm menos que cerca de $6,5*10^4$ (por exemplo, menos que cerca de $6.5*10^4$, menos que cerca de $5,5*10^4$, menos que cerca de $2,5*10^4$, menos que cerca de $1*10^4$, menos que cerca de 6700, menos que cerca de 6660, menos que cerca de 5000, menos que cerca de 2500, menos que cerca de 1000, menos que cerca de 690, menos que cerca de 500, menos que cerca de 100, menos que cerca de 50, etc.) combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos na biblioteca (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) contêm cerca de 62272 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos na biblioteca (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) contêm cerca de 60928 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos na biblioteca (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) contêm cerca de 54656 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos na biblioteca (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) contêm cerca de 6660 ou menos combinações exclusivas de

sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos na biblioteca (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) contêm cerca de 690 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, pelo menos uma das HVR-H1 e HVR-H2 da região variável de cadeia pesada de anticorpo adota múltiplas conformações, conforme analisado pela determinação estrutural e/ou modelagem computacional.

[027] Em algumas modalidades que podem ser combinadas com qualquer uma das modalidades anteriores, a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 223-256.

[028] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:165. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:166. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H3 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:167. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H4 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:168. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende pelo menos duas (por exemplo, pelo menos duas, pelo menos três ou todas as quatro) de um FW-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:165, um FW-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:166, um FW-H3 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:167, e um FW-H4 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:168, em qualquer combinação. Em algumas modalidades, a sequência FW-H3 compreende uma mutação de arginina para lisina e R19 da SEQ ID NO:167. Em algumas modalidades, a região variável de

cadeia pesada compreende uma sequência selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193 e 195.

[029] Em algumas modalidades, os polinucleotídeos na biblioteca codificam cadeias pesadas de anticorpo de comprimento total. Em algumas modalidades, as bibliotecas compreendem ainda um ou mais polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) que codificam regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo. Em algumas modalidades, as regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo compreendem uma HVR-L1, uma HVR-L2 e uma HVR-L3, em que a HVR-L1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 257-264 e/ou a HVR-L3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 265-274. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos que codificam regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo incluem pelo menos uma sequência exclusiva, pelo menos 100 sequências exclusivas, pelo menos 280 sequências exclusivas, pelo menos 10^3 sequências exclusivas, pelo menos 10^4 sequências exclusivas, pelo menos 10^5 sequências exclusivas, pelo menos 10^6 sequências exclusivas, pelo menos 10^7 sequências exclusivas, pelo menos 10^8 sequências exclusivas ou pelo menos cerca de 10^9 sequências exclusivas. Em algumas modalidades, os um ou mais polinucleotídeos na biblioteca que codificam regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo codificam cadeias leves de anticorpo de comprimento total.

[030] Em outro aspecto, são fornecidos no presente documento polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) que codificam uma pluralidade de anticorpos exclusivos, em que cada anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que a região variável de cadeia pesada de cada anticorpo dentre a pluralidade, compreende uma sequência idêntica e é codificada por qualquer um dos

polinucleotídeos que codificam uma região variável de cadeia pesada, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento bibliotecas que compreendem polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) que codificam uma pluralidade de anticorpos exclusivos, em que cada anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que a região variável de cadeia pesada de cada anticorpo dentre a pluralidade, compreende uma sequência idêntica e é codificada por qualquer um dos polinucleotídeos que codificam uma região variável de cadeia pesada, conforme descrito acima.

[031] Em algumas modalidades, as regiões variáveis de cadeia leve compreendem uma HVR-L1, uma HVR-L2 e uma HVR-L3, em que a HVR-L1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 257-264 e/ou a HVR-L3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 265-274. Em algumas modalidades, as regiões variáveis de cadeia leve dos anticorpos na biblioteca incluem pelo menos uma sequência exclusiva, pelo menos 100 sequências exclusivas, pelo menos 280 sequências exclusivas, pelo menos 10^3 sequências exclusivas, pelo menos 10^4 sequências exclusivas, pelo menos 10^5 sequências exclusivas, pelo menos 10^6 sequências exclusivas, pelo menos 10^7 sequências exclusivas, pelo menos 10^8 sequências exclusivas, ou pelo menos cerca de 10^9 sequências exclusivas.

[032] Em outro aspecto, é fornecido no presente documento um vetor que compreende qualquer um dos polinucleotídeos, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende vetores, em que pelo menos um (por exemplo, pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos cinco, pelo menos 10, pelo menos 25, pelo menos 50, pelo menos 100, pelo menos 250, pelo menos 500, pelo menos 690, pelo menos 750, pelo menos 1000, pelo menos 2500, pelo menos 5000,

pelo menos 6000, pelo menos 6500, etc.) dos vetores na biblioteca compreende qualquer um dos polinucleotídeos, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, pelo menos dois dos vetores na biblioteca compreendem um polinucleotídeo, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, pelo menos 100 dos vetores na biblioteca compreendem um polinucleotídeo, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, pelo menos 500 dos vetores na biblioteca compreendem um polinucleotídeo, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, pelo menos 1000 dos vetores na biblioteca compreendem um polinucleotídeo, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, pelo menos 5000 dos vetores na biblioteca compreendem um polinucleotídeo, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, pelo menos 6500 dos vetores na biblioteca compreendem um polinucleotídeo, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende vetores, em que cada um dos vetores na biblioteca compreende qualquer um dos polinucleotídeos, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, o vetor é um vetor de expressão. Em algumas modalidades, o vetor é um vetor de exibição. Em algumas modalidades, a biblioteca que compreende vetores compreende ainda pelo menos um (por exemplo, pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos cinco, pelo menos 10, pelo menos 25, pelo menos 50, pelo menos 100, pelo menos 250, pelo menos 500, pelo menos 690, pelo menos 750, pelo menos 1000, pelo menos 2500, pelo menos 5000, pelo menos 6000, pelo menos 6500, etc.) vetor que codifica uma região variável de cadeia leve de polipeptídeo. Em algumas modalidades, as regiões variáveis de cadeia leve compreendem uma HVR-L1, uma HVR-L2 e uma HVR-L3, em que a HVR-L1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 257-264 e/ou a HVR-L3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 265-274. Em algumas modalidades, o pelo menos um vetor

na biblioteca codifica regiões variáveis de cadeia leve que incluem pelo menos uma sequência exclusiva, pelo menos 100 sequências exclusivas, pelo menos 280 sequências exclusivas, pelo menos 10^3 sequências exclusivas, pelo menos 10^4 sequências exclusivas, pelo menos 10^5 sequências exclusivas, pelo menos 10^6 sequências exclusivas, pelo menos 10^7 sequências exclusivas, pelo menos 10^8 sequências exclusivas, ou pelo menos cerca de 10^9 sequências exclusivas.

[033] Em outro aspecto, é fornecido no presente documento uma célula que compreende qualquer um dos polinucleotídeos e/ou vetores, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende uma população de células, em que pelo menos uma (por exemplo, pelo menos uma, pelo menos duas, pelo menos cinco, pelo menos 10, pelo menos 100, pelo menos 10^3, pelo menos 10^4, pelo menos 10^5, pelo menos 10^6, pelo menos 10^7, pelo menos 10^8, pelo menos 10^9, etc.) das células na biblioteca compreende qualquer um dos polinucleotídeos e/ou vetores, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, pelo menos duas das células na biblioteca compreendem um polinucleotídeo e/ou vetor, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, pelo menos 100 das células na biblioteca compreendem um polinucleotídeo e/ou vetor, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende uma população de células, em que cada uma das células na biblioteca compreende qualquer um dos polinucleotídeos e/ou vetores conforme descrito acima. Em algumas modalidades, a célula é uma célula bacteriana, de levedura ou de mamífero (por exemplo, células animais não humanas ou células humanas isoladas).

[034] Em outro aspecto, é fornecida no presente documento uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste

na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, em que pelo menos uma (por exemplo, pelo menos uma, pelo menos duas, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos dez, etc.) das regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, em que cada uma das regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III).

[035] Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-52 e 137-158. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-52. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 33, 34, 38, 40, 42, 43, 45, 47, 49, 50 e 51. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 2, 3, 14, 15, 30, 32, 35, 37, 39, 41, 44, 46 e 48. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 6, 10, 17, 29, 36, 8 e 52;

[036] Em algumas modalidades que podem ser combinadas com qualquer uma das modalidades anteriores, a região variável de cadeia pesada

compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 223-256.

[037] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:165. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:166. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H3 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:167. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H4 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:168. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende pelo menos duas (por exemplo, pelo menos duas, pelo menos três ou todas as quatro) de um FW-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:165, um FW-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:166, um FW-H3 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:167, e um FW-H4 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:168, em qualquer combinação. Em algumas modalidades, a sequência FW-H3 compreende uma mutação de arginina para lisina e R19 da SEQ ID NO:167.

[038] Em outro aspecto, é fornecida no presente documento uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) e Fórmula (X). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, em que pelo menos uma (por exemplo, pelo menos uma, pelo

menos duas, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos dez, etc.) das regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) e Fórmula (X). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, em que cada uma das regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) e Fórmula (X).

[039] Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, em que pelo menos uma (por exemplo, pelo menos uma, pelo menos duas, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos dez, etc.) das regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, em que cada uma

das regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII).

[040] Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53-136 e 159-164. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53-136. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53, 60, 63, 65, 66, 67, 70, 82, 89, 93, 95, 105, 109, 110, 117, 121, 122, 123, 124, 128, 129, 130, 131, 132 e 134. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 55, 56, 59, 61, 62, 64, 68, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 72, 81, 83, 86, 90, 91, 99, 100, 103, 106, 107, 108, 112, 113, 116, 118, 126, 135 e 136. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 54, 57, 58, 80, 84, 85, 87, 88, 92, 94, 96, 97, 98, 101, 102, 104, 111, 114, 115, 119, 120, 125, 127 e 133.

[041] Em algumas modalidades que podem ser combinadas com qualquer uma das modalidades anteriores, a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 223-256.

[042] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:165. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H2 que compreende a sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO:166. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H3 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:167. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H4 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:168. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende pelo menos duas (por exemplo, pelo menos duas, pelo menos três ou todas as quatro) de um FW-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:165, um FW-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:166, um FW-H3 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:167, e um FW-H4 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:168, em qualquer combinação. Em algumas modalidades, a sequência FW-H3 compreende uma mutação de arginina para lisina e R19 da SEQ ID NO:167.

[043] Em outro aspecto, é fornecida no presente documento uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III), e em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) e Fórmula (X). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, em que pelo menos uma (por exemplo, pelo menos uma, pelo menos duas, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos dez, etc.) das regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III) , e

em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) e Fórmula (X). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, em que cada uma das regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III), e em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) e Fórmula (X).

[044] Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III), e em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, em que pelo menos uma (por exemplo, pelo menos uma, pelo menos duas, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos dez, etc.) das regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III) , e em que a HVR-H2 compreende uma

sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, em que cada uma das regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III), e em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII).

[045] Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-52 e 137-158. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53-136 e 159-164. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-52 e 137-158, e a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 53-136 e 159-164. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-52. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53-136. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-52, e a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 53-136. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende

uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 33, 34, 38, 40, 42, 43, 45, 47, 49, 50 e 51, e a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53, 60, 63, 65, 66, 67, 70, 82, 89, 93, 95, 105, 109, 110, 117, 121, 122, 123, 124, 128, 129, 130, 131, 132 e 134. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 2, 3, 14, 15, 30, 32, 35, 37, 39, 41, 44, 46 e 48, e a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 55, 56, 59, 61, 62, 64, 68, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 72, 81, 83, 86, 90, 91, 99, 100, 103, 106, 107, 108, 112, 113, 116, 118, 126, 135 e 136. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 6, 10, 17, 29, 36 e 52, e a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 54, 57, 58, 80, 84, 85, 87, 88, 92, 94, 96, 97, 98, 101, 102, 104, 111, 114, 115, 119, 120, 125, 127 e 133.

[046] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IX); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IX); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que

compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IV); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (V); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VIII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (V); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (V); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VIII). Em algumas modalidades, uma HVR-H1 e uma HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da

Fórmula (XII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XI); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XI). Em algumas modalidades, a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IV); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IV); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (X); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IX); uma HVR que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (X); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VIII); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (X). Em algumas modalidades, a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XIII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XIII); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XIII).

[047] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia

pesada compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:157, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:1, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:122; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:138, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:154, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:161; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:145, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:128; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:22, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:61; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:31, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:153, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:155, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:67; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:156, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:100; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:51, e uma HVR-H2 que compreende

a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:162; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:138, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:123; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:139, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:110; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:8, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:126; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:13, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:129; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:31, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:124; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:25, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:130; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:150, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:132; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:162; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:12, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:82; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:149, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:117; e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:7, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:134. Em algumas modalidades, a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:26, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:53; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:151, e uma HVR-H2 que compreende a

sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:53; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:34, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:50, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:162; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:104; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:5, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:6, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:116; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:7, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:17, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:25, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:101; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:25, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:114; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:29, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:112; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:152, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:156, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:89; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:157, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:94; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:48, e uma

HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:58; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:50, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:89; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:50, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:163; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:160; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:87; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:92; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:93; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:97; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:103; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:164; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:137, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:54; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:3, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:127; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:4, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:85; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:4, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:110; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da

SEQ ID NO:139, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:109; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:139, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:8, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:120; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:140, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:131; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:141, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:116; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:142, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:159; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:143, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:116; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:144, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:146, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:110; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:147, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:133; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:148, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:13, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:118.

[048] Em algumas modalidades que podem ser combinadas com qualquer uma das modalidades anteriores, a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H3

compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 223-256.

[049] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:165. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:166. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H3 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:167. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende ainda um FW-H4 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:168. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende pelo menos duas (por exemplo, pelo menos duas, pelo menos três ou todas as quatro) de um FW-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:165, um FW-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:166, um FW-H3 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:167, e um FW-H4 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:168, em qualquer combinação. Em algumas modalidades, a sequência FW-H3 compreende uma mutação de arginina para lisina e R19 da SEQ ID NO:167. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende uma sequência selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193 e 195.

[050] Em algumas modalidades que podem ser combinadas com qualquer uma das modalidades anteriores, as regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca contêm menos que cerca de $6,5*10^4$ (por exemplo, menos que cerca de $6,5*10^4$, menos que cerca de $5,5*10^4$, menos que cerca de $2,5*10^4$, menos que cerca de $1*10^4$, menos que cerca de 6700, menos que cerca de 6660, menos que cerca de 5000, menos que cerca de 2500, menos que cerca de 1000,

menos que cerca de 690, menos que cerca de 500, menos que cerca de 100, menos que cerca de 50, etc.) combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, as regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca contêm cerca de 62272 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, as regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca contêm cerca de 60928 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, as regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca contêm cerca de 54656 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, as regiões variáveis de cadeia pesada na biblioteca contêm cerca de 6660 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, as regiões variáveis de cadeias pesadas na biblioteca contêm cerca de 690 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, pelo menos uma das HVR-H1 e HVR-H2 das regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo adota múltiplas conformações, conforme analisado pela determinação estrutural e/ou modelagem computacional.

[051] Em outro aspecto, é fornecida no presente documento uma região variável de cadeia pesada de anticorpo e uma região variável de cadeia leve de anticorpo, em que a região variável de cadeia pesada de anticorpo é qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo e regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo, em que pelo menos uma (por exemplo, pelo menos uma, pelo menos duas, pelo menos cinco, pelo menos 10, pelo menos 100, etc.) das regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo na biblioteca é qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, é

fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo e regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo, em que cada uma das regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo na biblioteca é qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia leve de anticorpo compreende uma HVR-L1, uma HVR-L2 e uma HVR-L3, em que a HVR-L1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 257-264 e/ou a HVR-L3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 265-274. Em algumas modalidades, as regiões variáveis de cadeia leve na biblioteca incluem pelo menos uma sequência exclusiva, pelo menos 100 sequências exclusivas, pelo menos 280 sequências exclusivas, pelo menos 10^3 sequências exclusivas, pelo menos 10^4 sequências exclusivas, pelo menos 10^5 sequências exclusivas, pelo menos 10^6 sequências exclusivas, pelo menos 10^7 sequências exclusivas, pelo menos 10^8 sequências exclusivas, ou pelo menos cerca de 10^9 sequências exclusivas.

[052] Em outro aspecto, é fornecido no presente documento um domínio de ligação ao antígeno que compreende uma região variável de cadeia pesada de anticorpo, em que o domínio de ligação ao antígeno compreende qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende domínios de ligação ao antígeno que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, em que pelo menos um (por exemplo, pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos cinco, pelo menos 10, pelo menos 100, etc.) dos domínios de ligação ao antígeno na biblioteca compreende qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende domínios de

ligação ao antígeno que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, em que cada um dos domínios de ligação ao antígeno na biblioteca compreende qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno compreende ainda uma região variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma HVR-L1, uma HVR-L2 e uma HVR-L3, em que a HVR-L1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 257-264 e/ou a HVR-L3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 265-274. Em algumas modalidades, os domínios de ligação ao antígeno que compreendem as regiões variáveis de cadeia leve na biblioteca incluem regiões variáveis de cadeia leve que compreendem pelo menos uma sequência exclusiva, pelo menos 100 sequências exclusivas, pelo menos 280 sequências exclusivas, pelo menos 10^3 sequências exclusivas, pelo menos 10^4 sequências exclusivas, pelo menos 10^5 sequências exclusivas, pelo menos 10^6 sequências exclusivas, pelo menos 10^7 sequências exclusivas, pelo menos 10^8 sequências exclusivas ou pelo menos cerca de 10^9 sequências exclusivas.

[053] Em outro aspecto, é fornecido no presente documento um anticorpo que compreende uma região variável de cadeia pesada de anticorpo, em que o anticorpo compreende qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende anticorpos, em que pelo menos um (por exemplo, pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos cinco, pelo menos 10, pelo menos 100, etc.) dos anticorpos na biblioteca compreende qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende anticorpos, em que cada um dos anticorpos na biblioteca

compreende qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, o anticorpo compreende ainda uma região variável de cadeia leve de anticorpo que compreende uma HVR-L1, uma HVR-L2 e uma HVR-L3, em que a HVR-L1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 257-264 e/ou a HVR-L3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 265-274. Em algumas modalidades, os anticorpos que compreendem as regiões variáveis de cadeia leve na biblioteca incluem regiões variáveis de cadeia leve que compreendem pelo menos uma sequência exclusiva, pelo menos 100 sequências exclusivas, pelo menos 280 sequências exclusivas, pelo menos 10^3 sequências exclusivas, pelo menos 10^4 sequências exclusivas, pelo menos 10^5 sequências exclusivas, pelo menos 10^6 sequências exclusivas, pelo menos 10^7 sequências exclusivas, pelo menos 10^8 sequências exclusivas, ou pelo menos cerca de 10^9 sequências exclusivas.

[054] Em algumas modalidades que podem ser combinadas com qualquer uma das modalidades anteriores, os anticorpos contêm menos que cerca de $6,5*10^4$ combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades que podem ser combinadas com qualquer uma das modalidades anteriores, os anticorpos contêm menos que cerca de $5,5*10^4$ combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, os anticorpos contêm cerca de 62272 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, os anticorpos contêm cerca de 60928 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, os anticorpos contêm cerca de 54656 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, os anticorpos contêm cerca de 6660 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas

modalidades, os anticorpos contêm cerca de 690 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em algumas modalidades, pelo menos uma das HVR-H1 e HVR-H2 da região variável de cadeia pesada de anticorpo adota múltiplas conformações, conforme analisado pela determinação estrutural e/ou modelagem computacional.

[055] Em algumas modalidades que podem ser combinadas com qualquer uma das modalidades anteriores, o anticorpo se liga a pelo menos 1 alvo com uma constante de dissociação de equilíbrio (Kd) entre cerca de 10^{-7} e cerca de 10^{-11} M. Em algumas modalidades, o anticorpo tem uma temperatura de fusão (Tm) entre cerca de 60°C e cerca de 90°C.

[056] Em outro aspecto, é fornecido no presente documento um polipeptídeo (por exemplo, polipeptídeos de arcabouço) que compreende uma ou mais (por exemplo, uma ou mais, duas ou mais, três ou mais, quatro ou mais, cinco ou mais, etc.) HVRs da presente divulgação. Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento bibliotecas que compreendem polipeptídeos, em que pelo menos um (por exemplo, pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos cinco, pelo menos 10, pelo menos 25, pelo menos 50, pelo menos 100, pelo menos 250, pelo menos 500, pelo menos 750, pelo menos 1000, pelo menos 2500, pelo menos 5000, pelo menos 6000, pelo menos 6500, etc.) dos polipeptídeos na biblioteca compreende uma ou mais HVRs da presente divulgação. Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento bibliotecas que compreendem polipeptídeos, em que cada um dos polipeptídeos na biblioteca compreende uma ou mais HVRs da presente divulgação. Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre qualquer sequência HVR-H1, conforme descrito no presente documento (por exemplo, uma HVR-H1 de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III); e nas SEQ ID NOS:1-52 e 137-158). Em

algumas modalidades, o polipeptídeo compreende uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre qualquer HVR-H2 conforme descrito no presente documento (*por exemplo*, a HVR-H2 de acordo com fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII); e nas SEQ ID NOS:53-136 e 159-164). Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende uma HVR-H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre qualquer sequência HVR-H3, conforme descrito no presente documento (por exemplo, SEQ ID NOs: 223-256). Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende uma HVR-L1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre qualquer sequência HVR-L1, conforme descrito no presente documento (por exemplo, SEQ ID NOs: 257-264). Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende uma HVR-L3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre qualquer sequência HVR-L3, conforme descrito no presente documento (por exemplo, SEQ ID NOs: 265-274). Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende duas ou mais (por exemplo, duas ou mais, três ou mais, quatro ou mais, ou todas as cinco) das sequências HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, e/ou HVR-L3 descritas no presente documento. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento polinucleotídeos e bibliotecas que compreendem polinucleotídeos que codificam qualquer um dos polipeptídeos, conforme descrito acima.

[057] Em outro aspecto, é fornecido no presente documento um fago que compreende pelo menos um polipeptídeo em sua superfície, em que o pelo menos um polipeptídeo compreende qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo descritas no presente documento. Em algumas modalidades, o pelo menos um polipeptídeo é qualquer um dos domínios de ligação ao antígeno, conforme descrito no presente documento. Em algumas

modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca de fagos, em que pelo menos um (por exemplo, pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos cinco, pelo menos 10, pelo menos 25, pelo menos 50, pelo menos 100, pelo menos 250, pelo menos 500, pelo menos 750, pelo menos 1000, pelo menos 2500, pelo menos 5000, pelo menos 6000, pelo menos 6500, etc.) fago na biblioteca compreende pelo menos um polipeptídeo em sua superfície que compreende qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo descritas no presente documento. Em algumas modalidades, o pelo menos um fago na biblioteca compreende pelo menos um polipeptídeo em sua superfície que compreende qualquer um dos domínios de ligação ao antígeno conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma biblioteca que compreende fagos, em que cada um dos fagos na biblioteca compreende pelo menos um polipeptídeo em sua superfície que compreende qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo descritas no presente documento. Em algumas modalidades, o pelo menos um polipeptídeo é qualquer um dos domínios de ligação ao antígeno, conforme descrito no presente documento.

[058] Em outro aspecto, é fornecido no presente documento um animal não humano que compreende pelo menos um polinucleotídeo que codifica qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo descritas no presente documento (por exemplo, qualquer um dos polinucleotídeos ou bibliotecas de polinucleotídeos descritos no presente documento). Em algumas modalidades, o animal não humano compreende pelo menos um polinucleotídeo que codifica qualquer um dos anticorpos descritos no presente documento. Em algumas modalidades, o animal não humano é um mamífero (por exemplo, um camundongo, rato, coelho, camelo ou primata não humano).

[059] Em outro aspecto, são fornecidos no presente documento

métodos de preparo de uma biblioteca que compreendem fornecer e montar qualquer uma das sequências de polinucleotídeos das bibliotecas, conforme descrito no presente documento.

[060] Em outro aspecto, são fornecidos no presente documento métodos de triagem para um polipeptídeo que se liga a um alvo, que compreende incubar qualquer uma das bibliotecas que compreendem polipeptídeos descritos no presente documento (por exemplo, uma biblioteca de domínios de ligação ao antígeno, uma biblioteca de anticorpos, uma biblioteca de fagos, etc.) com um alvo, e selecionar um ou mais polipeptídeos da biblioteca que se ligam ao alvo.

[061] Em outro aspecto, são fornecidos no presente documento métodos de fabricação de uma biblioteca de anticorpos que compreende as etapas de: (a) selecionar uma, duas ou três HVRs de cadeia pesada que compreendem uma sequência que tem múltiplas conformações; e (b) montar sequências de polinucleotídeos para produzir uma biblioteca de polinucleotídeos sintéticos que codificam uma pluralidade de sequências de regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo. Em algumas modalidades, pelo menos uma dentre a pluralidade de sequências de regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo é qualquer uma das sequências de regiões variáveis de cadeia pesada descritas no presente documento. Em algumas modalidades, cada uma dentre a pluralidade de sequências de regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo é qualquer uma das sequências de regiões variáveis de cadeia pesada descritas no presente documento.

[062] Em outro aspecto, são fornecidos no presente documento métodos de preparo de polipeptídeos (por exemplo, regiões variáveis de cadeia pesada, cadeias pesadas de anticorpo, anticorpos, polipeptídeos de arcabouço, etc.) que compreendem cultivar uma célula que compreende qualquer um dos polinucleotídeos, bibliotecas de polinucleotídeos, vetores e/ou bibliotecas de vetores, conforme descrito acima para produzir o polipeptídeo. Em algumas

modalidades, o polipeptídeo é coletado a partir da célula cultivada, e é adicionalmente purificado.

[063] Em outro aspecto, são fornecidos no presente documento métodos de geração de um anticorpo biespecífico que compreende duas regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo e duas regiões variáveis de cadeia leve idênticas, que compreendem: (a) realizar a triagem para um primeiro domínio de ligação ao antígeno que se liga a um primeiro antígeno, em que o primeiro domínio de ligação ao antígeno compreende uma primeira região variável de cadeia pesada de anticorpo e uma primeira região variável de cadeia leve de anticorpo, em que a primeira região variável de cadeia pesada de anticorpo compreende qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada descritas no presente documento; (b) realizar a triagem para um segundo domínio de ligação ao antígeno que se liga a um segundo antígeno, em que o segundo domínio de ligação ao antígeno compreende uma segunda região variável de cadeia pesada de anticorpo e uma segunda região variável de cadeia leve de anticorpo, em que a segunda região variável de cadeia pesada de anticorpo tem a mesma sequência que a primeira região variável de cadeia pesada de anticorpo; e (c) produzir um anticorpo biespecífico que compreende o primeiro domínio de ligação ao antígeno e o segundo domínio de ligação ao antígeno.

[064] Em outro aspecto, são fornecidos no presente documento anticorpos biespecíficos que compreendem: (a) um primeiro domínio de ligação que compreende uma primeira região variável de cadeia pesada e uma primeira região variável de cadeia leve, em que o primeiro domínio de ligação se liga a um primeiro alvo; (b) um segundo domínio de ligação que compreende uma segunda região variável de cadeia pesada e uma segunda região variável de cadeia leve, em que o segundo domínio de ligação se liga a um segundo alvo, em que a segunda região variável de cadeia pesada tem uma sequência idêntica à primeira sequência de regiões variáveis de cadeia pesada; em que cada uma

dentre a primeira e a segunda regiões variáveis de cadeia pesada compreende qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada descritas no presente documento. Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos compreendem uma primeira cadeia leve e uma segunda cadeia leve, em que a primeira cadeia leve compreende a primeira região variável de cadeia leve e a segunda cadeia leve compreende a segunda região variável de cadeia leve, e tanto a primeira como a segunda cadeias leves compreendem, cada uma, um domínio C_L kappa (por exemplo, um domínio C_L kappa humano). Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos compreendem uma primeira cadeia leve e uma segunda cadeia leve, em que a primeira cadeia leve compreende a primeira região variável de cadeia leve e a segunda cadeia leve compreende a segunda região variável de cadeia leve, e tanto a primeira como a segunda cadeias leves compreendem, cada uma, um domínio C_L lambda (por exemplo, um domínio C_L lambda humano). Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos compreendem uma primeira cadeia leve e uma segunda cadeia leve, em que a primeira cadeia leve compreende a primeira região variável de cadeia leve e um domínio C_L kappa (por exemplo, um domínio C_L kappa humano), e a segunda cadeia leve compreende a segunda região variável de cadeia leve e um domínio C_L lambda (por exemplo, um domínio C_L lambda humano). Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos compreendem uma primeira cadeia leve e uma segunda cadeia leve, em que a primeira cadeia leve compreende a primeira região variável de cadeia leve e um domínio C_L lambda (por exemplo, um domínio C_L lambda humano), e a segunda cadeia leve compreende a segunda região variável de cadeia leve e um domínio C_L kappa (por exemplo, um domínio C_L kappa humano).

[065] Em outro aspecto, são fornecidos no presente documento kits que compreendem qualquer um dos polinucleotídeos, bibliotecas de polinucleotídeos, vetores e/ou bibliotecas de vetores (ou quaisquer células ou

população de células que compreendem os mesmos) conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento kits que compreendem qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada, bibliotecas de regiões variáveis de cadeia pesada, domínios de ligação ao antígeno, bibliotecas de domínio de ligação ao antígeno, anticorpos, bibliotecas de anticorpos, polipeptídeos (por exemplo, polipeptídeos de arcabouço), bibliotecas de polipeptídeos, fagos e/ou bibliotecas de fagos, conforme descrito no presente documento.

[066] Deve-se compreender que uma, algumas ou todas as propriedades das várias modalidades descritas acima e no presente documento podem ser combinadas para formar outras modalidades da presente divulgação. Estes e outros aspectos da presente divulgação se tornarão evidentes para uma pessoa versada na técnica. Estas e outras modalidades da presente divulgação são adicionalmente descritas pela descrição detalhada a seguir.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[067] A **Figura 1A** mostra uma plotagem de entropia por número de resíduos para os aminoácidos de um domínio V_H. 113 estruturas V_H de anticorpos humanos foram usadas para calcular a entropia.

[068] A **Figura 1B** mostra a definição das regiões hipervariáveis (HVRs) usadas no presente documento para uma sequência de domínio variável de cadeia pesada (VH) de anticorpo exemplificativo (SEQ ID NO:197) em comparação com a definição de Kabat das regiões determinantes de complementaridade (CDRs) para a mesma sequência VH.

[069] A **Figura 2A** mostra as medições de afinidade para fabs com ligação confirmada aos antígenos TAGT-1 a TAGT-12.

[070] A **Figura 2B** mostra as medições de temperatura de fusão (Tm) para fabs com ligação confirmada aos antígenos TAGT-1 a TAGT-12.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[071] A presente divulgação fornece bibliotecas contendo polinucleotídeos sintéticos (por exemplo, de ocorrência não natural) que codificam cadeias pesadas de anticorpo (por exemplo, cadeias pesadas de um anticorpo humano dinâmico). Vantajosamente, as cadeias pesadas de anticorpo reveladas no presente documento incluem sequências HVR projetadas para gerar alças altamente flexíveis para ligação de substrato mais eficaz e/ou especificidade contra múltiplos substratos de interesse. Estas sequências HVR permitem a criação de bibliotecas de anticorpos menores com cobertura de epítopo mais ampla do que as técnicas existentes.

I. TÉCNICAS GERAIS

[072] As técnicas e procedimentos descritos ou referidos no presente documento são, de modo geral, bem entendidos e comumente empregados com o uso de metodologia convencional por aqueles versados na técnica, tal como, por exemplo, as metodologias amplamente utilizadas descritas em Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: *A Laboratory Manual* 3ª edição (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, et al. eds., (2003)); the series *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames e G.R. Taylor eds. (1995)); Harlow e Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, edição (1987)); *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait, edição, 1984); *Methods in Molecular Biology*, Humana Press; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis, edição, 1998) Academic Press; *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney), edição, 1987); *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather e P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths, e D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley e Sons; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir e C.C. Blackwell, eds.); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller e M.P. Calos, eds., 1987); *PCR: The*

Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994); *Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan et al., eds., 1991); *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley e Sons, 1999); *Immunobiology* (C.A. Janeway e P. Travers, 1997); *Antibodies* (P. Finch, 1997); Antibodies*:* A Practical Approach (D. Catty., *edição*, IRL Press, 1988-1989); Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd e C. Dean, *eds*., Oxford University Press, 2000); *Using Antibodies*: *A Laboratory Manual* (E. Harlow e D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); *The Antibodies* (M. Zanetti e J. D. Capra, *eds*., Harwood Academic Publishers, 1995); e Cancer: *Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita et al., eds., J.B. Lippincott Company, 1993).

II. DEFINIÇÕES

[073] Antes de descrever a presente divulgação em detalhes, deve-se compreender que esta presente divulgação não se limita a composições particulares ou sistemas biológicos, que podem, certamente, variar. Deve-se entender também que a terminologia usada no presente documento tem o propósito de descrever apenas modalidades particulares e não se destina a ser limitante.

[074] Conforme usado neste relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares “um”, “uma”, “o” e “a” incluem referentes plurais a menos que o conteúdo indique claramente o contrário. Deste modo, por exemplo, a referência a “uma molécula” inclui opcionalmente uma combinação de duas mais tais moléculas e similares.

[075] O termo “cerca de”, conforme usado no presente documento, se refere à faixa de erro usual para o respectivo valor prontamente conhecido pelo versado na técnica neste campo técnico. A referência a “cerca de” um valor ou parâmetro no presente documento inclui (e descreve) modalidades que são direcionadas a este valor ou parâmetro por si.

[076] Deve ser entendido que os aspectos e as modalidades da

presente divulgação descrita no presente documento incluem “que compreende", "que consiste" e "que consiste essencialmente em" aspectos e modalidades.

[077] O termo “anticorpo” é usado no presente documento no sentido mais amplo e cobre especificamente anticorpos monoclonais (incluindo anticorpos monoclonais), anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos (por exemplo, anticorpos biespecíficos), e fragmentos de anticorpos (por exemplo, um fragmento variável de cadeia única ou scFv) desde que eles exibam a atividade biológica desejada.

[078] A unidade básica de anticorpos de 4 cadeias é uma glicoproteína heterotetramérica composta por duas cadeias leves (L) idênticas e duas cadeias pesadas (H) idênticas. O emparelhamento de V_H e V_L em conjunto forma um único sítio de ligação ao antígeno. Para a estrutura e propriedades das diferentes classes de anticorpos, consulte, por exemplo, *Basic and Clinical Immunology*, 8ª Edição, Daniel P. Stites, Abba I. Terr e Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, página 71 e Capítulo 6.

[079] A cadeia L de quaisquer espécies de vertebrados pode ser atribuída a um dos dois tipos claramente distintos, chamados de kappa (κ) e lambda (λ), com base nas sequências de aminoácidos de seus domínios constantes. Dependendo da sequência de aminoácidos do domínio constante de suas cadeias pesadas (CH), imunoglobulinas podem ser atribuídas a diferentes classes ou isotipos. Há cinco classes de imunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, tendo cadeias pesadas designadas alfa (“α”), delta (“δ”), épsilon (“ε”), gama (“γ”) e mu (“μ”), respectivamente. As classes γ e α são adicionalmente divididas em subclasses (isotipos) com base nas diferenças relativamente pequenas na sequência e função CH, por exemplo, seres humanos expressam as seguintes subclasses: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. As estruturas de subunidade e configurações tridimensionais de diferentes classes de imunoglobulinas são bem conhecidas e geralmente descritas, por exemplo, em Abbas *et al.*, Cellular

and Molecular Immunology, 4ª edição (W.B. Saunders Co., 2000).

[080] A “região variável” ou “domínio variável” de um anticorpo se refere aos domínios aminoterminais da cadeia pesada ou leve do anticorpo. O domínio variável da cadeia pesada pode ser chamado de “V_H”. O domínio variável da cadeia leve pode ser chamado de “V_L”. Estes domínios são geralmente as partes mais variáveis de um anticorpo e contêm os sítios de ligação ao antígeno.

[081] O termo “numeração de domínio variável como em Kabat” ou “numeração de posição de aminoácido como em Kabat”, e variações dos mesmos, se refere ao sistema de numeração usado para domínios variáveis de cadeia pesada ou domínios variáveis de cadeia leve da compilação de anticorpos em Kabat et al., *supra*. Com o uso deste sistema de numeração, a sequência de aminoácidos linear real pode conter menos ou mais aminoácidos que correspondem a um encurtamento ou inserção numa FR ou HVR do domínio variável. Por exemplo, uma cadeia pesada domínio variável pode incluir uma única inserção de aminoácido (resíduo 52a de acordo com Kabat) após o resíduo 52 de H2 e resíduos inseridos (por exemplo, resíduos 82a, 82b e 82c, etc., de acordo com Kabat) após o resíduo 82 de FR de cadeia pesada. A numeração de Kabat de resíduos pode ser determinada para um determinado anticorpo por alinhamento nas regiões de homologia da sequência do anticorpo com uma sequência numerada Kabat “padrão”.

[082] O sistema de numeração de Kabat é geralmente usado ao se referir a um resíduo no domínio variável (aproximadamente os resíduos 1 a 107 da cadeia leve e os resíduos 1 a 113 da cadeia pesada) (por exemplo, Kabat et al., *Sequences of Immunological Interest*. 5ª Edição, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). O “sistema de numeração EU” ou “índice EU” é geralmente usado ao se referir a um resíduo numa região constante de cadeia pesada de imunoglobulina (por exemplo, o índice EU

relatado em Kabat et al., *supra*). O “índice EU como em Kabat” refere-se à numeração de resíduo do anticorpo IgG1 EU humano.

[083] O termo “domínio constante ” se refere à porção de uma molécula de imunoglobulina que tem uma sequência de aminoácidos mais conservada em relação à outra porção da imunoglobulina, o domínio variável, que contém o sítio de ligação ao antígeno. O domínio constante contém os domínios C_H1, C_H2 e C_H3 (coletivamente, CH) da cadeia pesada e o domínio CHL (ou CL) da cadeia leve.

[084] O termo “anticorpo de comprimento total” (os termos anticorpo “intacto” ou anticorpo “inteiro” pode ser usado de modo intercambiável no presente documento) pode se referir a um anticorpo em sua forma substancialmente intacta, em oposição a um fragmento de anticorpo. De modo similar, o termo “cadeia pesada de anticorpo de comprimento total” (os termos cadeia pesada de anticorpo “intacto” ou cadeia pesada de anticorpo “inteiro” pode ser usado de modo intercambiável no presente documento) pode se referir a uma cadeia pesada de anticorpo em sua forma substancialmente intacta, em oposição a um fragmento de cadeia pesada de anticorpo. Especificamente, os anticorpos inteiros incluem aqueles com cadeias pesada e leve incluindo uma região Fc. Os domínios constantes podem ser domínios constantes de sequência nativa (por exemplo, domínios constantes de sequência nativa humanos) ou variantes de sequência de aminoácidos dos mesmos. Em alguns casos, o anticorpo intacto pode ter uma ou mais funções efetoras.

[085] O termo “anticorpo monoclonal”, conforme usado no presente documento se refere a um anticorpo obtido a partir de uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, isto é, os anticorpos individuais compreendendo a população são idênticos, exceto pelas possíveis mutações de ocorrência natural e/ou modificações pós-traducionais (por exemplo, isomerizações, amidações) que podem estar presentes em menores

quantidades. Os anticorpos monoclonais são altamente específicos, sendo diretamente contra a um sítio antigênico único. Ao contrário de preparações de anticorpo policlonal que incluem tipicamente diferentes anticorpos direcionados contra diferentes determinantes (epítopos), cada anticorpo monoclonal é direcionado contra um único determinante no antígeno. O modificador "monoclonal" indica o caráter do anticorpo como sendo obtido de uma população substancialmente homogênea de anticorpos, e não deve ser interpretado como exigindo a produção do anticorpo por nenhum método particular. Por exemplo, os anticorpos monoclonais a serem usados de acordo com a presente divulgação podem ser produzidos por uma variedade de técnicas, incluindo, por exemplo, o método de hibridoma (por exemplo, Kohler e Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo et al*., Hybridoma,* 14 (3):253-260 (1995), Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2ª edição 1988); Hammerling et al., in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), métodos de ADN recombinante (consulte, por exemplo, a patente nº U.S. 4.816.567), tecnologias de exibição de fago (consulte, por exemplo, Clackson *et al*., *Nature*, 352:624-628 (1991); Marks *et al*., *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992); Sidhu *et al*., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 101(34):12467-472 (2004); e Lee *et al*., *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132 (2004), e tecnologias para produzir anticorpos humanos ou anticorpos semelhantes a humanos em animais que têm partes ou todos os loci ou genes de imunoglobulina humana que codificam sequências de imunoglobulina humana (consulte, por exemplo, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 90:2551 (1993); Jakobovits *et al*., *Nature* 362:255-258 (1993); Bruggemann *et al*., *Year in Immunol.* 7:33 (1993); U.S. Patent Nos. 5.545.807; 5.545.806; 5.569.825; 5.625.126; 5.633.425; e 5.661.016; Marks *et al*., *Bio/Technology*

10:779-783 (1992); Lonberg *et al*., *Nature* 368:856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368:812-813 (1994); Fishwild et al., *Nature Biotechnol.* 14:845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14:826 (1996); e Lonberg e Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93 (1995).

[086] Conforme usado no presente documento, “região hipervariável (HVR)” se refere às regiões de um domínio de anticorpo que são hipervariáveis em sequência e/ou formam alças estruturalmente definidas. De modo geral, os anticorpos compreendem seis HVRs; três no VH (H1, H2, H3) e três no VL (L1, L2, L3). Consulte, por exemplo, Xu et al., *Immunity* 13:37-45 (2000); Johnson e Wu, in *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo, edição, Human Press, Totowa, N.J., 2003). Cada VH e VL é composta por três CDRs e quatro regiões de framework (FW) dispostas a partir do terminal amino ao terminal carbóxi na seguinte ordem: FW1-HVR1-FW2-HVR2-FW3-HVR3-FW4. Ao longo da presente divulgação, as três HVRs da cadeia pesada são chamadas de HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3. Ao longo da presente divulgação, as quatro regiões de framework da cadeia pesada são chamadas de FW-H1, FW-H2, FW-H3 e FW-H4. Para comparação, a definição das HVRs (conforme usado no presente documento) é contrastada com a definição de Kabat das regiões determinantes de complementaridade (CDRs) (Yvonne Chen *et al.* (1999) “Selection and Analysis of an Optimized Anti-VEGF Antibody: Crystal Structure of an Affinity-matured Fab in Complex with Antigen”, *J. Mol. Biol.* 293, 865-881) para o domínio variável de cadeia pesada de anticorpo exemplificativo mostrado na Figura **1B.**

[087] Conforme usado no presente documento, “biblioteca” se refere a um conjunto de duas ou mais entidades que têm uma classe compartilhada. Por exemplo, uma biblioteca contendo polinucleotídeos pode se referir a um conjunto de dois ou mais polinucleotídeos. O termo “biblioteca” é usado no presente documento no sentido mais amplo e cobre especificamente

sub-bibliotecas que podem ser combinadas ou não.

[088] Conforme usado no presente documento, “exclusivo” se refere a um membro de um conjunto que é diferente de outros membros do conjunto. Por exemplo, um anticorpo exclusivo de uma biblioteca que codifica uma pluralidade de polinucleotídeos que codificam anticorpos pode se referir a um anticorpo que tem uma sequência particular não compartilhada por outros anticorpos codificados pela biblioteca. Por uma questão prática, deve-se compreender que um membro “exclusivo” de uma realização física de uma biblioteca pode estar presente em mais de uma cópia. Por exemplo, uma biblioteca pode conter uma pluralidade de anticorpos “exclusivos”, com uma ou mais das moléculas de anticorpo “exclusivas” ocorrendo em mais de uma cópia.

[089] Conforme usado no presente documento, “diversidade” se refere a uma variedade e/ou heterogeneidade. Por exemplo, uma diversidade de anticorpos numa biblioteca pode se referir a uma variedade de anticorpos com sequências exclusivas presentes na biblioteca.

[090] Os termos “polipeptídeo”, “proteína” e “peptídeo” são usados de modo intercambiável no presente documento e podem se referir a polímeros de dois ou mais aminoácidos.

[091] “Polinucleotídeo” ou “ácido nucleico”, conforme usado de modo intercambiável no presente documento, se refere a polímeros de nucleotídeos de qualquer comprimento, e incluem ADN e ARN. Os nucleotídeos podem ser desoxirribonucleotídeos, ribonucleotídeos, nucleotídeos ou bases modificados e/ou seus análogos, ou qualquer substrato que possa ser incorporado num polímero por ADN ou ARN polimerase ou por uma reação sintética. Um polinucleotídeo pode compreender nucleotídeos modificados, tais como nucleotídeos metilados e seus análogos. Se presente, a modificação para a estrutura de nucleotídeo pode ser conferida antes ou após a montagem do polímero. A sequência de nucleotídeos pode ser interrompida por componentes

não nucleotídeos. Um polinucleotídeo pode compreender modificação (ou modificações) feitas após a síntese, tal como conjugação a uma identificação. Outros tipos de modificações incluem, por exemplo, “caps”, substituição de um mais dos nucleotídeos de ocorrência natural por modificações de internucleotídeos análogas, tais como, por exemplo, aquelas com ligações não carregadas (por exemplo, fosfonatos de metila, fosfotriésteres, fosfoamidatos, carbamatos, etc.) e com ligações carregadas (por exemplo, fosforotioatos, fosforoditioatos, etc.), aquelas contendo porções químicas pendentes, tais como, por exemplo, proteínas (por exemplo, nucleases, toxinas, anticorpos, peptídeos de sinalização, poli-L-lisina, etc.), aquelas com intercaladores (por exemplo, acridina, psoraleno, etc.), aquelas contendo quelantes (por exemplo, metais, metais radioativos, boro, metais oxidantes, etc.), aquelas contendo aquilantes, aquelas com ligações modificadas (por exemplo, ácidos nucleicos alfa anoméricos, etc.), assim como formas não modificadas dos polinucleotídeos. Ademais, qualquer um dos grupos hidroxila comumente presente nos açúcares pode ser substituído, por exemplo, por grupos fosfonato, grupos fosfato, protegido por grupos protetores padrão ou ativados para preparar ligações adicionais a nucleotídeos adicionais, ou pode ser conjugado com suportes sólidos ou semissólidos. O OH terminal 5’ e 3’ pode ser fosforilado ou substituído por aminas ou porções químicas de grupo de capping orgânico de 1 a 20 átomos de carbono. Outras hidroxilas também podem ser derivatizadas para grupos protetores padrão. Polinucleotídeos também podem conter formas análogas de açúcares de ribose ou desoxirribose que são geralmente conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo, 2’-O-metil-, 2’-O-alil-, 2’-fluoro- ou 2’-azido-ribose, análogos de açúcar carboxílico, açucares α-anoméricos, açúcares epiméricos, tais como arabinose, xiloses ou lixoses, açúcares de piranose, açúcares de furanose, sedo-heptuloses, análogos acíclicos e análogos de nucleosídeo básicos, tal como metil ribosídeo. Uma ou mais ligações de fosfodiéster podem

ser substituídas por grupos de ligação alternativos. Estes grupos de ligação alternativos incluem, porém sem limitação, modalidades em que o fosfato é substituído por P(O)S (“tioato”), P(S)S (“ditioato”), (O)NR2 (“amidato”), P(O)R, P(O)OR’, CO, ou CH2 (“formacetal”), em que cada R ou R’ é independentemente H ou alquila substituída ou não substituída (1-20 C) contendo opcionalmente uma ligação de éter (-O-), arila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila ou araldila. Nem todas as ligações num polinucleotídeo precisam ser idênticas. A descrição anterior se aplica a todos os polinucleotídeos mencionados no presente documento, incluindo ARN e ADN.

[092] Uma célula (por exemplo, uma célula ou população de células que compreende um polinucleotídeo sintético ou biblioteca de polinucleotídeos sintéticos) inclui uma célula individual ou a cultura celular pode ser ou ter sido um receptor para o vetor (ou vetores) para incorporação em insertos de polinucleotídeo. As células hospedeiras incluem a progênie de uma célula hospedeira única, e a progênie pode não ser necessariamente idêntica por completo (em morfologia ou em complemento de DNA genômico) à célula progenitora original devido a mutação natural, acidental ou deliberada. Uma célula hospedeira inclui células transfectadas *in vivo* com um polinucleotídeo (ou polinucleotídeos) (por exemplo, um polinucleotídeo sintético que codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo da presente divulgação).

[093] Um “animal não humano” se refere a qualquer animal não classificado como um ser humano, tais como animais domésticos, de fazenda ou de zoológico, esportes, animais de estimação (tais como como cães, cavalos, gatos, vacas etc.), assim como animais usados em pesquisas. Animais de pesquisa podem se referir sem limitação a nematódeos, artrópodes, vertebrados, mamíferos, sapos, roedores (por exemplo, camundongos ou ratos), peixe (por exemplo, peixe-zebra ou baiacu), pássaros (por exemplo, galinhas), cães, gatos e primatas não humanos (por exemplo, macacos rhesus, macacos cinomolgos,

chimpanzés, etc.). Em modalidades preferidas, o animal é aquele que produz anticorpos.

III. BIBLIOTECAS DE ANTICORPOS E GERAÇÃO DE BIBLIOTECAS

[094] Determinados aspectos da presente divulgação se referem a bibliotecas de polinucleotídeos, por exemplo, que codificam uma região variável de cadeia pesada (V_H) ou região variável de cadeia leve (V_L) de anticorpo. Uma biblioteca da presente divulgação pode conter um ou mais polinucleotídeos que codificam uma região variável de cadeia pesada que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 e HVR-H2 são qualquer uma dentre as HVRs-H1 e/ou HVRs-H2 descritas no presente documento.

[095] Em algumas modalidades, uma biblioteca da presente divulgação contém um número menor de sequências HVR de cadeia pesada exclusivas e/ou sequências V_H exclusivas que as bibliotecas de anticorpo típicas. Vantajosamente, tais bibliotecas podem fornecer diversidade suficiente para a identificação de anticorpos que se ligam a um ou mais dentre vários antígenos de interesse enquanto também permitem a triagem mais eficiente devido ao tamanho de biblioteca reduzido. Em algumas modalidades, uma biblioteca da presente divulgação inclui ou consiste em polinucleotídeos contendo menos que cerca de 10000, menos que cerca de 9000, menos que cerca de 8000 ou menos que cerca de 7000 combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2. Em determinadas modalidades, uma biblioteca da presente divulgação inclui ou consiste em polinucleotídeos contendo cerca de 6600 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2.

[096] Em algumas modalidades, uma biblioteca contém uma pluralidade de polinucleotídeos, com pelo menos um dos polinucleotídeos codificando uma região variável de cadeia pesada de anticorpo da presente

divulgação (por exemplo, que compreende uma HVR-H1 e uma HVR-H2 da presente divulgação).

[097] Em algumas modalidades, um ou mais dos polinucleotídeos codificam uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula I) X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W(SEQ ID NO:198); (Fórmula II) YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199); e (Fórmula III) FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T(SEQ ID NO:200). Em algumas modalidades, um ou mais dos polinucleotídeos codificam uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula IV) LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T(SEQ ID NO:201); (Fórmula V) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y(SEQ ID NO:202); (Fórmula VI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y(SEQ ID NO:203); (Fórmula VII) VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T(SEQ ID NO:204); (Fórmula VIII) IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N(SEQ ID NO:205); (Fórmula IX) IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N(SEQ ID NO:206); e (Fórmula X) VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3

é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S(SEQ ID NO:207). Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula XI) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); (Fórmula XI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y(SEQ ID NO:209); e (Fórmula XII) VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S(SEQ ID NO:210). Em algumas modalidades, um ou mais dos polinucleotídeos codificam uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula I) X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W(SEQ ID NO:198); (Fórmula II) YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199); e (Fórmula III) FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T(SEQ ID NO:200); e uma HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula IV) LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T(SEQ ID NO:201); (Fórmula V) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y(SEQ ID NO:202); (Fórmula VI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y(SEQ ID NO:203); (Fórmula VII) VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T(SEQ ID NO:204); (Fórmula VIII) IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N(SEQ ID NO:205); (Fórmula IX)

IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N(SEQ ID NO:206); e (Fórmula X) VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S(SEQ ID NO:207). Em algumas modalidades, um ou mais dos polinucleotídeos codificam uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula I) X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W(SEQ ID NO:198); (Fórmula II) YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199); e (Fórmula III) FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T(SEQ ID NO:200); e uma HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula XI) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); (Fórmula XI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y(SEQ ID NO:209); e (Fórmula XII) VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S(SEQ ID NO:210). Em algumas modalidades, um ou mais polinucleotídeos da biblioteca se situam num vetor (por exemplo, um vetor de expressão ou vetor de exibição).

[098] Em algumas modalidades, pelo menos 2, pelo menos 3, pelo menos 4, pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9, pelo menos 10, pelo menos 15, pelo menos 20, pelo menos 25, pelo menos 30, pelo menos 35, pelo menos 40, pelo menos 45, pelo menos 50, pelo menos 55, pelo menos 60, pelo menos 65, pelo menos 70, pelo menos 75, pelo menos 80, pelo menos 85, pelo menos 90, pelo menos 95, pelo menos 100, pelo menos

110, pelo menos 120, pelo menos 130, pelo menos 140, pelo menos 150, pelo menos 160, pelo menos 170, pelo menos 180, pelo menos 190, pelo menos 200, pelo menos 225, pelo menos 250, pelo menos 500, pelo menos 1000, pelo menos 1250, pelo menos 1500, pelo menos 1750, pelo menos 2000, pelo menos 2250, pelo menos 2500, pelo menos 2750, pelo menos 3000, pelo menos 3250, pelo menos 3500, pelo menos 3750, pelo menos 4000, pelo menos 4250, pelo menos 4500, pelo menos 4750, pelo menos 5000, pelo menos 5250, pelo menos 5500, pelo menos 5750, pelo menos 6000, pelo menos 6250, ou pelo menos 6500 dos polinucleotídeos codificam uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula I) X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W(SEQ ID NO:198); (Fórmula II) YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199); e (Fórmula III) FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T(SEQ ID NO:200); e/ou uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula IV) LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T(SEQ ID NO:201); (Fórmula V) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y(SEQ ID NO:202); (Fórmula VI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y(SEQ ID NO:203); (Fórmula VII) VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T(SEQ ID NO:204); (Fórmula VIII) IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N(SEQ ID NO:205); (Fórmula IX)

IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N(SEQ ID NO:206); e (Fórmula X) VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S(SEQ ID NO:207); e/ou menos que cerca de $6,5*10^4$ (por exemplo, menos que cerca de $6,5*10^4$, menos que cerca de $5,5*10^4$, menos que cerca de $2,5*10^4$, menos que cerca de $1*10^4$, menos que cerca de 6700, menos que cerca de 6660, menos que cerca de 5000, menos que cerca de 2500, menos que cerca de 1000, menos que cerca de 690, menos que cerca de 500, menos que cerca de 100, menos que cerca de 50, etc.), menos que ou igual a 62272, menos que ou igual a 60928, menos que ou igual a 54656, ou menos que ou igual a 6660 dos polinucleotídeos codificam uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula I) X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W(SEQ ID NO:198); (Fórmula II) YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199); e (Fórmula III) FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T(SEQ ID NO:200); e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula IV) LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T(SEQ ID NO:201); (Fórmula V) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y(SEQ ID NO:202); (Fórmula VI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y(SEQ ID NO:203); (Fórmula VII) VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T(SEQ ID NO:204); (Fórmula VIII)

IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N(SEQ ID NO:205); (Fórmula IX) IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N(SEQ ID NO:206); e (Fórmula X) VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S(SEQ ID NO:207). Em algumas modalidades, um ou mais polinucleotídeos da biblioteca se situam num vetor (por exemplo, um vetor de expressão ou vetor de exibição).

[099] Em algumas modalidades, pelo menos 2, pelo menos 3, pelo menos 4, pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9, pelo menos 10, pelo menos 15, pelo menos 20, pelo menos 25, pelo menos 30, pelo menos 35, pelo menos 40, pelo menos 45, pelo menos 50, pelo menos 55, pelo menos 60, pelo menos 65, pelo menos 70, pelo menos 75, pelo menos 80, pelo menos 85, pelo menos 90, pelo menos 95, pelo menos 100, pelo menos 110, pelo menos 120, pelo menos 130, pelo menos 140, pelo menos 150, pelo menos 160, pelo menos 170, pelo menos 180, pelo menos 190, pelo menos 200, pelo menos 225, pelo menos 250, pelo menos 500, pelo menos 1000, pelo menos 1250, pelo menos 1500, pelo menos 1750, pelo menos 2000, pelo menos 2250, pelo menos 2500, pelo menos 2750, pelo menos 3000, pelo menos 3250, pelo menos 3500, pelo menos 3750, pelo menos 4000, pelo menos 4250, pelo menos 4500, pelo menos 4750, pelo menos 5000, pelo menos 5250, pelo menos 5500, pelo menos 5750, pelo menos 6000, pelo menos 6250, ou pelo menos 6500 dos polinucleotídeos codificam uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula I) X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W(SEQ ID NO:198); (Fórmula II) YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y,

X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199); e (Fórmula III) FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T(SEQ ID NO:200); e/ou uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula XI) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); (Fórmula XI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y(SEQ ID NO:209); e (Fórmula XII) VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S(SEQ ID NO:210); e/ou menos que cerca de $6,5*10^4$ (por exemplo, menos que cerca de $6,5*10^4$, menos que cerca de $5,5*10^4$, menos que cerca de $2,5*10^4$, menos que cerca de $1*10^4$, menos que cerca de 6700, menos que cerca de 6660, menos que cerca de 5000, menos que cerca de 2500, menos que cerca de 1000, menos que cerca de 690, menos que cerca de 500, menos que cerca de 100, menos que cerca de 50, etc.), menos que ou igual a 62272, menos que ou igual a 60928, menos que ou igual a 54656, ou menos que ou igual a 6660 dos polinucleotídeos codificam uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula I) X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W(SEQ ID NO:198); (Fórmula II) YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199); e (Fórmula III) FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T(SEQ ID NO:200); e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula XI) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); (Fórmula XI)

IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y(SEQ ID NO:209); e (Fórmula XII) VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S(SEQ ID NO:210). Em algumas modalidades, um ou mais polinucleotídeos da biblioteca se situam num vetor (por exemplo, um vetor de expressão ou vetor de exibição).

[100] Em algumas modalidades, os polinucleotídeos na biblioteca codificam uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com a fórmula X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W (SEQ ID NO:198); e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula IV) LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T(SEQ ID NO:201); (Fórmula V) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y(SEQ ID NO:202); (Fórmula VI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y(SEQ ID NO:203); (Fórmula VII) VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T(SEQ ID NO:204); (Fórmula VIII) IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N(SEQ ID NO:205); (Fórmula IX) IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N(SEQ ID NO:206); e (Fórmula X) VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S(SEQ ID NO:207).

[101] Em algumas modalidades, os polinucleotídeos na biblioteca codificam uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende

uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com a fórmula X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W (SEQ ID NO:198); e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula XI) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); (Fórmula XI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y(SEQ ID NO:209); e (Fórmula XII) VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S(SEQ ID NO:210).

[102] Em algumas modalidades, os polinucleotídeos na biblioteca codificam uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com a fórmula YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:19); e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula IV) LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T(SEQ ID NO:201); (Fórmula V) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y(SEQ ID NO:202); (Fórmula VI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y(SEQ ID NO:203); (Fórmula VII) VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T(SEQ ID NO:204); (Fórmula VIII) IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N(SEQ ID NO:205); (Fórmula IX) IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N(SEQ ID NO:206); e (Fórmula X)

VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S(SEQ ID NO:207).

[103] Em algumas modalidades, os polinucleotídeos na biblioteca codificam uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com a fórmula YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199); e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula XI) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); (Fórmula XI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y(SEQ ID NO:209); e (Fórmula XII) VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S(SEQ ID NO:210).

[104] Em algumas modalidades, os polinucleotídeos na biblioteca codificam uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com a fórmula FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T (SEQ ID NO:200); e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula IV) LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T(SEQ ID NO:201); (Fórmula V) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y(SEQ ID NO:202); (Fórmula VI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y(SEQ ID NO:203); (Fórmula VII) VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T(SEQ ID NO:204); (Fórmula VIII)

IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N(SEQ ID NO:205); (Fórmula IX) IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N(SEQ ID NO:206); e (Fórmula X) VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S(SEQ ID NO:207).

[105] Em algumas modalidades, os polinucleotídeos na biblioteca codificam uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com a fórmula FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T (SEQ ID NO:200); e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula XI) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); (Fórmula XI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y(SEQ ID NO:209); e (Fórmula XII) VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S(SEQ ID NO:210).

[106] Em algumas modalidades, a biblioteca de polinucleotídeos codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52 e 137-158. Em algumas modalidades, a biblioteca de polinucleotídeos codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52.

[107] Em algumas modalidades, a biblioteca de polinucleotídeos

codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136 e 159-164. Em algumas modalidades, a biblioteca de polinucleotídeos codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136.

[108] Em algumas modalidades, a biblioteca de polinucleotídeos codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III), ou a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII). Em algumas modalidades, a biblioteca de polinucleotídeos codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 1-52, ou em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 53-136. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 33, 34, 38, 40, 42, 43, 45, 47, 49, 50 e 51, ou em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53, 60, 63, 65, 66, 67, 70, 82, 89, 93, 95, 105, 109, 110, 117, 121, 122, 123, 124, 128, 129, 130, 131, 132 e 134. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de

aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 2, 3, 14, 15, 30, 32, 35, 37, 39, 41, 44, 46 e 48, ou em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 55, 56, 59, 61, 62, 64, 68, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 72, 81, 83, 86, 90, 91, 99, 100, 103, 106, 107, 108, 112, 113, 116, 118, 126, 135 e 136. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 6, 10, 17, 29, 36 e 52, ou em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 54, 57, 58, 80, 84, 85, 87, 88, 92, 94, 96, 97, 98, 101, 102, 104, 111, 114, 115, 119, 120, 125, 127 e 133.

[109] Em algumas modalidades, a biblioteca de polinucleotídeos codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo que compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H3 é qualquer HVR-H3 conhecida na técnica. Em algumas modalidades, a HVR-H3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 223-256.

[110] As sequências HVR de cadeia pesada descritas no presente documento podem ser incluídas em qualquer combinação numa biblioteca da presente divulgação. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52 e 137-158, e uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136 e 159-164. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52, e uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada

compreende uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52 e 137-158, e uma HVR-H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:223-256. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52, e uma HVR-H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:223-256. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136 e 159-164 e uma HVR-H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 223-256. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136 e uma HVR-H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 223-256. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52 e 137-158, uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136 e 159-164, e uma HVR-H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 223-256. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52, uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136, e uma HVR-H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs:

223-256.

[111] Em determinadas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende três dentre uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IX); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IX); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IV); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (V); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VIII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (V); uma

HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (V); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VIII). Em algumas modalidades, uma HVR-H1 e uma HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XI); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XI). Em algumas modalidades, a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IV); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IV); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (X); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IX); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a

sequência de aminoácidos da Fórmula (X); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VIII); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (X). Em algumas modalidades, a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XIII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XIII); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XIII).

[112] Em determinadas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende três dentre uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:157, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:1, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:122; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:138, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:154, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:161; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ

ID NO:145, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:128; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:22, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:61; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:31, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:153, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:155, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:67; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:156, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:100; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:51, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:162; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:138, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:123; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:139, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:110; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:8, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:126; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:13, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:129; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:31, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:124; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:25, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:130; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:150, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:132; uma

HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:162; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:12, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:82; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:149, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:117; e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:7, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:134. Em algumas modalidades, a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:26, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:53; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:151, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:53; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:34, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:50, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:162; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:104; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:5, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:6, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:116; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:7, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:17, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que

compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:25, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:101; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:25, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:114; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:29, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:112; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:152, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:156, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:89; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:157, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:94; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:48, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:58; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:50, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:89; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:50, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:163; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:160; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:87; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:92; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:93; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:97;

uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:103; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:164; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:137, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:54; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:3, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:127; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:4, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:85; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:4, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:110; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:139, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:109; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:139, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:8, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:120; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:140, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:131; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:141, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:116; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:142, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:159; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:143, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:116; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:144, e uma HVR-

H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:146, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:110; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:147, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:133; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:148, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:13, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:118.

[113] Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende três dentre uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 e a HVR-H2 são listadas na **Tabela 1**. Em algumas modalidades, a HVR-H3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 223-256. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma sequência selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193 e 195, ou uma sequência que tem pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 91%, pelo menos 92%, pelo menos 93%, pelo menos 94%, pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98%, ou pelo menos 99% de identidade de sequência com uma sequência selecionada dentre as SEQ ID NOS: 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193 e 195.

[114] Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende ainda sequências de framework de cadeia pesada de região variável justapostas entre as HVRs de acordo com a fórmula: (FW-H1)-(HVR-H1)-(FW-H2)-(HVR-H2)-(FW-H3)-(HVR-H3)-(FW-H4). Em algumas modalidades, uma, duas, três ou quatro das sequências de framework são as

seguintes:

FW-H1 é EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG (SEQ ID NO:165)

FW-H2 é RQAPGKGLEW (SEQ ID NO:166)

FW-H3 é TISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:167)

FW-H4 é WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:168).

[115] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende uma sequência FW-H3 alternativa com uma mutação de arginina para lisina em R19 da SEQ ID NO:167. Em algumas modalidades, uma, duas, três ou quatro das sequências de framework são um FW-H1 da SEQ ID NO:165, um FW-H2 da SEQ ID NO:166, um FW-H3 ou SEQ ID NO:167 com uma mutação de arginina para lisina em R19, e um FW-H4 da SEQ ID NO:168.

[116] Em algumas modalidades, uma biblioteca contém uma pluralidade de polinucleotídeos, com pelo menos um dos polinucleotídeos codificando uma região variável de cadeia leve de anticorpo (por exemplo, que compreende uma HVR-L1, HVR-L2 e HVR-L3). Em algumas modalidades, a região variável de cadeia leve de anticorpo compreende uma HVR-L1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 257-264. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia leve de anticorpo compreende uma HVR-L3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 265-274. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia leve de anticorpo compreende uma HVR-L1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 257-264, e uma HVR-L3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 265-274. Em algumas modalidades, uma biblioteca contém uma pluralidade de polinucleotídeos que codificam pelo menos uma,

pelo menos 50, pelo menos 100, pelo menos 250, pelo menos 500, pelo menos 10^3, pelo menos 10^4, pelo menos 10^5, pelo menos 10^6, pelo menos 10^7, pelo menos 10^8, pelo menos 10^9, pelo menos 10^{10}, pelo menos 10^{11}, ou pelo menos 10^{12} sequências exclusivas de regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo. Em algumas modalidades, uma biblioteca contém uma pluralidade de polinucleotídeos que codificam pelo menos 10^3 sequências exclusivas de regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo. Em algumas modalidades, uma biblioteca contém uma pluralidade de polinucleotídeos que codificam pelo menos 10^5 sequências exclusivas de regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo. Em algumas modalidades, uma biblioteca contém uma pluralidade de polinucleotídeos que codificam pelo menos 10^9 sequências exclusivas de regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo. Em outras modalidades, uma biblioteca contém um polinucleotídeo que codifica uma região variável de cadeia leve de anticorpo. Em algumas modalidades, uma biblioteca contém uma pluralidade de polinucleotídeos que codifica de 1 a cerca de 10^3 sequências exclusivas de regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia leve de anticorpo é qualquer uma das regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo encontradas no pedido (ou pedidos) de patente deposito sob o número do dossiê do advogado 69540-3000100, 69540-2000140 e/ou 69540-2000100 (cujas divulgações são, cada uma, incorporadas ao presente documento a título de referência em sua totalidade). Em algumas modalidades, a região variável de cadeia leve de anticorpo compreende qualquer uma das sequências HVR-L1, HVR-L2 e/ou HVR-L3 encontradas no pedido (ou pedidos) de patente depositado sob o número do dossiê do advogado 69540-3000100, 69540-2000140 e/ou 69540-2000100 (cujas divulgações são, cada uma, incorporadas ao presente documento a título de referência em sua totalidade).

[117] Em algumas modalidades, um ou mais dos polinucleotídeos

de uma biblioteca codificam cadeia (ou cadeias) pesada de anticorpo de comprimento total. Em outras modalidades, um ou mais dos polinucleotídeos de uma biblioteca codificam fragmento (ou fragmentos) Fab de cadeia pesada. Em algumas modalidades, um ou mais dos polinucleotídeos de uma biblioteca codificam fragmento (ou fragmentos) variável de cadeia única.

[118] Em algumas modalidades, uma biblioteca contém uma pluralidade de polinucleotídeos que codificam uma pluralidade de anticorpos exclusivos. Em algumas modalidades, cada anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada de cada anticorpo dentre a pluralidade compreende uma sequência idêntica e compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3. Em algumas modalidades, pelo menos uma ou pelo menos duas dentre a HVR-H1 e a HVR-H2 compreendem uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de uma sequência HVR-H1 da presente divulgação (por exemplo, X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W (SEQ ID NO:198); YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199); e FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T (SEQ ID NO:200); e SEQ ID NOS:1-52 e 137-158), e uma sequência HVR-H2 da presente divulgação (por exemplo, LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T (SEQ ID NO:201); IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y(SEQ ID NO:202); IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:203); VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T (SEQ ID NO:204); IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é

D, G, ou S e X4 é K ou N (SEQ ID NO:205); IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N (SEQ ID NO:206); VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S (SEQ ID NO:207); IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:209); e VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S (SEQ ID NO:210); e SEQ ID NOS:53-136 e 159-164). As sequências HVR de cadeia pesada descritas no presente documento podem ser incluídas em qualquer combinação numa biblioteca da presente divulgação que também inclui polinucleotídeos que codificam uma ou mais regiões variáveis de cadeia leve.

[119] Em algumas modalidades, uma biblioteca da presente divulgação inclui um ou mais vetores que codificam um ou mais polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) da presente divulgação.

[120] Ademais, é fornecido no presente documento um método de preparo de uma biblioteca, por exemplo, ao fornecer e montar as sequências de polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeo (ou polinucleotídeos) sintético) de uma biblioteca da presente divulgação. Ademais, é fornecido no presente documento um método de produção de uma biblioteca, por exemplo, ao selecionar uma, duas ou três HVRs de cadeia pesada (por exemplo, uma ou duas HVRs de cadeia pesada da presente divulgação) que compreendem uma sequência que tem múltiplas conformações e montar sequências de polinucleotídeo para produzir uma biblioteca de polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos) que codificam uma pluralidade de sequências de regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo. Em algumas modalidades, as

sequências de regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo são sequências de anticorpos humanos. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada de anticorpo compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, e a HVR-H1 e/ou HVR-H2 compreendem uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de uma sequência HVR-H1 da presente divulgação (por exemplo, X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W (SEQ ID NO:198); YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199); e FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T (SEQ ID NO:200); e SEQ ID NOS:1-52 e 137-158), e uma sequência HVR-H2 da presente divulgação (por exemplo, LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T (SEQ ID NO:201); IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:202); IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:203); VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T (SEQ ID NO:204); IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N (SEQ ID NO:205); IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N (SEQ ID NO:206); VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S (SEQ ID NO:207); IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:209); e VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3

é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S (SEQ ID NO:210); e SEQ ID NOS:53-136 e 159-164).

[121] Em algumas modalidades, pelo menos uma dentre a HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3 da região variável de cadeia pesada de anticorpo adota múltiplas conformações. Em algumas modalidades, as múltiplas conformações podem ser analisadas ou detectadas com o uso de técnicas conhecidas na técnica, incluindo, sem limitação, determinação estrutural (por exemplo, cristalografia de raios X ou RMN) e/ou modelagem computacional.

[122] Os polinucleotídeos que codificam um conjunto de regiões variáveis de cadeia leve e/ou pesada de anticorpo podem ser clonados em qualquer vetor adequado para expressão de uma porção ou todas as sequências de cadeia leve ou pesada. Em algumas modalidades, o polinucleotídeo clonado num vetor permite a produção de uma porção ou toda a sequência de cadeia leve ou pesada fundida em toda ou uma porção de uma proteína de revestimento viral (isto é, criando uma proteína de fusão) e exibida na superfície de uma partícula ou célula. Diversos tipos de vetores estão disponíveis e podem ser usados para praticar a presente divulgação, por exemplo, vetores de fagomídeo. Os vetores de fagomídeo contêm geralmente uma variedade de componentes incluindo promotores, sequências de sinal, genes de seleção fenotípicos, origem de sítios de replicação e outros componentes necessários que são conhecidos por aqueles de habilidade comum na técnica. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos que codificam um conjunto de regiões variáveis de cadeia leve e/ou pesada de anticorpo podem ser clonados em vetores para expressão em células bacterianas para exibição bacteriana ou em células de levedura para exibição de levedura. Os vetores exemplificativos são descritos na Publicação PG US nº US20160145604. Em algumas modalidades, o vetor é um vetor de exibição que compreende, de 5’ a 3’, um polinucleotídeo que codifica uma sequência de aminoácidos a ser exibida numa superfície (por exemplo, uma

superfície do fago, bactérias, leveduras ou células de mamíferos), um sítio de restrição, um segundo polinucleotídeo que codifica um peptídeo de superfície capaz de ser exibido na superfície, e um segundo sítio de restrição. Em algumas modalidades, o segundo polinucleotídeo codifica uma proteína de revestimento de fago, uma proteína de parede externa de levedura, uma proteína de membrana externa bacteriana, um domínio de ancoragem de superfície celular, ou um adaptador, ou um truncamento ou derivado do mesmo. Em certas modalidades, o segundo polinucleotídeo é o gene III do fago filamentoso M13, ou um truncamento ou derivado do mesmo. Em algumas modalidades, o peptídeo de superfície serve para exibição de fago, exibição de levedura, exibição bacteriana ou exibição de mamífero, ou exibição de vaivém entre as mesmas. Em algumas modalidades, quando expressa, a sequência de aminoácidos e o peptídeo de superfície são exibidos como uma proteína de fusão na superfície. Em algumas modalidades, o vetor compreende ainda uma etiqueta de fusão 5’ para o primeiro sítio de restrição ou 3’ para o segundo sítio de restrição.

[123] Certos aspectos da presente divulgação se referem a uma população de células contendo o vetor (ou vetores) descrito no presente documento. As cadeias leve e/ou pesada de anticorpo codificadas por polinucleotídeos gerados por qualquer uma das técnicas descritas no presente documento, ou outras técnicas adequadas, podem ser expressas e analisadas para identificar tendo estrutura e/ou atividade desejadas. A expressão dos anticorpos pode ser realizada, por exemplo, com o uso de extratos livres de célula (por exemplo, exibição de ribossoma), exibição de fago, células procarióticas (por exemplo, exibição bacteriana) ou células eucarióticas (por exemplo, exibição de levedura). Em algumas modalidades, as células são células bacterianas, células de levedura ou células de mamífero. Métodos para transfectar células bacterianas, células de levedura ou células de mamífero são

conhecidos na técnica e descritos nas referências citadas no presente documento. A expressão (por exemplo, a partir de uma biblioteca da presente divulgação) de polipeptídeos (por exemplo, cadeias de anticorpos) nestes tipos de célula, assim como a triagem de anticorpos de interesse, são descritas em mais detalhes abaixo.

[124] Alternativamente, os polinucleotídeos podem ser expressos num sistema de expressão de *E. coli*, tal como aquele descrito por Pluckthun e Skerra. (Meth. Enzymol., 1989, 178: 476; Biotechnology, 1991, 9: 273). As proteínas mutantes podem ser expressas para secreção no meio e/ou no citoplasma da bactéria, conforme descrito por Better e Horwitz, Meth. Enzymol., 1989, 178: 476. Em algumas modalidades, os domínios únicos que codificam V_H e V_L são, cada um, ligados à extremidade 3′ de uma sequência que codifica uma sequência de sinalização, tal como a sequência de sinalização ompA, phoA ou pelB (Lei et al., J. Bacteriol., 1987, 169: 4379). Estas fusões de genes são montadas num construto dicistrônico, de modo que elas possam ser expressas a partir de um único vetor e selecionadas no espaço periplásmico de *E. coli* em que elas irão se reenovelar e podem ser recuperadas na forma ativa. (Skerra et al., Biotechnology, 1991, 9: 273). Por exemplo, os genes de cadeia pesada de anticorpo podem ser simultaneamente expressos com genes de cadeia leve de anticorpo para produzir anticorpos ou fragmentos de anticorpos.

[125] Em outras modalidades, as sequências de anticorpos são expressas na superfície de membrana de um procariota, por exemplo, *E. coli*, com o uso de um sinal de secreção e porção química de lipidação, conforme descrito, por exemplo, nos documentos US20040072740; US20030100023; e US20030036092.

[126] Alternativamente, os anticorpos podem ser expressos e analisados por expressão periplásmica ancorada (exibição de superfície híbrida APEx 2), conforme descrito, por exemplo, em Jeong et al., PNAS, 2007, 104:

8247 ou por outros métodos de ancoragem, conforme descrito, por exemplo, em Mazor et al., Nature Biotechnology, 2007, 25: 563.

[127] Células eucarióticas mais altas, tais como células de mamíferos, por exemplo, células de mieloma (por exemplo, células NS/0), células de hibridoma, células de ovário de hamster chinês (CHO), e células de rim embrionárias humanas (HEK), também podem ser usadas para expressão dos anticorpos da presente divulgação. Tipicamente, os anticorpos expressos em células de mamíferos são projetados para serem secretados no meio de cultura, ou expressos na superfície da célula. O anticorpo ou fragmentos de anticorpo podem ser produzidos, por exemplo, como moléculas de anticorpo intactas ou como fragmentos V_H e V_L individuais, fragmentos Fab, domínios únicos, ou como cadeias únicas (scFv).

[128] Em outras modalidades, os anticorpos podem ser selecionados com o uso de exibição de células de mamíferos (Ho et al., PNAS, 2006, 103: 9637). Em algumas modalidades, conforme descrito acima e exemplificado abaixo, anticorpos podem ser selecionados após a produção de uma porção ou toda a sequência de cadeia leve ou pesada fundida a toda uma porção de uma proteína de revestimento viral (isto é, criando uma proteína de fusão) e exibida na superfície de uma partícula ou célula, por exemplo, com o uso de exibição de fago.

[129] Certos aspectos da presente divulgação se referem a um animal não humano que compreende uma biblioteca de polinucleotídeos da presente divulgação. Por exemplo, um animal não humano da presente divulgação pode ser modificado de modo que seu genoma inclua um polinucleotídeo que codifica uma região variável de cadeia pesada da presente divulgação. Num exemplo não limitante, é gerado um camundongo transgênico que inclui um locus de imunoglobulina de cadeia pesada modificado para expressar uma ou mais das regiões variáveis de cadeia pesada da presente

divulgação. Em algumas modalidades, o animal transgênico (por exemplo, camundongo) expressa anticorpos ou cadeias pesadas codificadas pelos polinucleotídeos. As técnicas para modificar um ou mais loci de imunoglobulina de um animal não humano são conhecidas na técnica (por exemplo, métodos usados para gerar Xenomouse™).

[130] A triagem dos anticorpos derivados das bibliotecas da presente divulgação pode ser realizada por quaisquer meios adequados conhecidos na técnica. Por exemplo, a atividade de ligação pode ser avaliada por imunoensaio padrão e/ou cromatografia de afinidade. A triagem dos anticorpos da presente divulgação para função catalítica, por exemplo, função proteolítica pode ser realizada com o uso de um ensaio padrão, por exemplo, um ensaio de placa de hemoglobina. A determinação de afinidade de ligação de um anticorpo a um alvo pode ser analisada *in vitro* com o uso de uma variedade de técnicas bem conhecidas, por exemplo, um instrumento BIACORE™, que mede as taxas de ligação de um anticorpo a um determinado alvo ou antígeno com base na ressonância plasmônica de superfície, ou Interferometria de Biocamada (BLI), conforme exemplificado abaixo com o uso da plataforma ForteBio Octet® RED96 (Pall Life Sciences). Ensaios *in vivo* podem ser conduzidos com o uso de qualquer um dentre inúmeros modelos animais e, então, subsequentemente testados, conforme adequados, em seres humanos. Ensaios biológicos baseados em célula também são contemplados. Os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno podem ser adicionalmente selecionados para atividade funcional, por exemplo, atividade antagonista ou agonista. Os métodos de triagem exemplificativos são descritos no presente documento. Por exemplo, em algumas modalidades, a afinidade de ligação entre fragmentos fab e um ou mais alvos é medida com o uso de BLI marcando-se antígenos com etiqueta IgG1-Fc humana e captura por Biossensor de Captura Anti-hIgG-Fc (AHC). Fabs podem ser marcados em seu C-terminal do domínio CH1 com uma etiqueta His6,

superexpressos numa célula hospedeira, tal como *E. coli,* e purificados, por exemplo, com o uso de uma resina de Ni-NTA. A afinidade pode, então, ser medida com o uso de sensores AHC (biossensores de imersão e leitura por captura de IgG-Fc anti-humano) imersos em poços contendo os fabs purificados diluídos, por exemplo, a 5 a 10 µg/ml com tampão cinético.

[131] Após os ligantes serem identificados por ligação ao alvo ou antígeno e/ou ensaios funcionais, o ácido nucleico pode ser extraído. O ADN extraído pode, então, ser usado diretamente para transformar células hospedeiras de *E. coli* ou alternativamente, as sequências de codificação podem ser amplificadas, por exemplo, com o uso de PCR com iniciadores adequados, e sequenciadas por qualquer método de sequenciamento típico. O ADN de domínio variável dos ligantes pode ser digerido por enzima de restrição e, então, inserido num vetor para expressão de proteína.

IV. ANTICORPOS E PRODUÇÃO DE ANTICORPOS

[132] São fornecidos no presente documento anticorpos identificados e selecionados a partir das bibliotecas descritas no presente documento. Certos aspectos da presente divulgação se referem às HVRs de ou cadeia pesada e cadeia leve de anticorpo, regiões variáveis que compreendem as HVRs e/ou polinucleotídeo (ou polinucleotídeos) que codifica as mesmas. Em algumas modalidades, as HVRs e/ou regiões variáveis fazem parte de um fragmento de anticorpo, anticorpo de comprimento total ou fragmento variável de cadeia única (scFv).

[133] Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula I) X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W (SEQ ID NO:198); (Fórmula II) YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H

ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO: 199); e (Fórmula III) FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T (SEQ ID NO:200). Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula IV) LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T (SEQ ID NO:201); (Fórmula V) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:202); (Fórmula VI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:203); (Fórmula VII) VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T (SEQ ID NO:204); (Fórmula VIII) IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N (SEQ ID NO:205); (Fórmula IX) IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N (SEQ ID NO: 206); e (Fórmula X) VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S (SEQ ID NO:207). Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula XI) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); (Fórmula XII) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:209); e (Fórmula XII) VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S (SEQ ID NO:210). Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1,

HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende a sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula I) X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W (SEQ ID NO:198); (Fórmula II) YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO: 199); e (Fórmula III) FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T (SEQ ID NO:200); e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula IV) LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T (SEQ ID NO:201); (Fórmula V) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:202); (Fórmula VI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:203); (Fórmula VII) VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T (SEQ ID NO:204); (Fórmula VIII) IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N (SEQ ID NO:205); (Fórmula IX) IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N (SEQ ID NO: 206); e (Fórmula X) VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S (SEQ ID NO:207). Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende a sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula I) X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W (SEQ ID NO:198); (Fórmula II) YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO: 199);

e (Fórmula III) FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T (SEQ ID NO:200); e uma HVR-H2 que compreende the sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula XI) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); (Fórmula XII) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:209); e (Fórmula XII) VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S (SEQ ID NO:210).

[134] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com a fórmula X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W (SEQ ID NO:198); e uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula IV) LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T (SEQ ID NO:201); (Fórmula V) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:202); (Fórmula VI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:203); (Fórmula VII) VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T (SEQ ID NO:204); (Fórmula VIII) IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N (SEQ ID NO:205); (Fórmula IX) IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N (SEQ ID NO: 206); e (Fórmula X) VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3

é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S (SEQ ID NO:207).

[135] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com a fórmula X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W (SEQ ID NO:198); e uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula XI) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); (Fórmula XII) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:209); e (Fórmula XII) VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S (SEQ ID NO:210).

[136] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com a fórmula YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199); e uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula IV) LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T (SEQ ID NO:201); (Fórmula V) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:202); (Fórmula VI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:203); (Fórmula VII) VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T (SEQ ID NO:204); (Fórmula VIII) IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N (SEQ ID NO:205); (Fórmula IX)

IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N (SEQ ID NO: 206); e (Fórmula X) VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S (SEQ ID NO:207).

[137] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com a fórmula YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199); e uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula XI) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); (Fórmula XII) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:209); e (Fórmula XII) VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S (SEQ ID NO:210).

[138] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com a fórmula FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T (SEQ ID NO:200); e uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula IV) LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T (SEQ ID NO:201); (Fórmula V) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:202); (Fórmula VI) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:203); (Fórmula VII) VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D,

S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T (SEQ ID NO:204); (Fórmula VIII) IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N (SEQ ID NO:205); (Fórmula IX) IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N (SEQ ID NO: 206); e (Fórmula X) VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S (SEQ ID NO:207).

[139] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos de acordo com a fórmula FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T (SEQ ID NO:200); e uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em (Fórmula XI) IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); (Fórmula XII) IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:209); e (Fórmula XII) VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S (SEQ ID NO:210).

[140] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H1 e/ou HVR-H2 compreendem uma sequência de aminoácidos listada na **Tabela 1** abaixo.

TABELA 1: SEQUÊNCIAS HVR DE CADEIA PESADA

SEQ ID NO.	Sequência projetada
HVR-H1	
1	FTFTDYGIHWV
2	FTFTGYAIHWV
3	FTFTNYGIHWV
4	YTFSDYAIHWV
5	YTFSDYGIHWV

SEQ ID NO.	Sequência projetada
6	YTFSGYAIHWV
7	YTFSGYGIHWV
8	YTFSNYGIHWV
9	YTFSSYGIHWV
10	YTFSGYWIHWV
11	YTFSNYWIHWV
12	FTFSGYWIHWV
13	FTFSNYWIHWV
14	YTFSDYWIHWV
15	YSISSGHHWAWI
16	YSISSGHYWNWI
17	YSISSGHYWSWI
18	YSISSGHYWTWI
19	YSISSGYHWAWI
20	YSISSGYHWDWI
21	YSISSGYHWGWI
22	YSISSGYHWNWI
23	YSISSGYHWSWI
24	YSISSGHHWDWI
25	YSISSGYYWDWI
26	YSISSGYYWNWI
27	YSISSGYYWTWI
28	YSITSGHHWAWI
29	YSITSGHHWDWI
30	YSITSGHHWGWI
31	YSITSGHHWNWI
32	YSITSGHHWSWI
33	YSISSGHHWGWI
34	YSITSGHYWAWI
35	YSITSGHYWDWI
36	YSITSGHYWGWI
37	YSITSGHYWNWI
38	YSITSGHYWSWI

SEQ ID NO.	Sequência projetada
39	YSITSGYHWAWI
40	YSITSGYHWGWI
41	YSISSGHHWNWI
42	YSITSGYHWNWI
43	YSITSGYHWSWI
44	YSITSGYYWDWI
45	YSISSGHHWTWI
46	YSISSGHYWDWI
47	FSLSTSGVAVSWI
48	FSLSTGGVAVGWI
49	FSLSTGGVAVSWI
50	FSLSTGGVGVAWI
51	FSLSTGGVGVSWI
52	FSLSTSGVAVAWI
137	FTFSDYAIHWV
138	FTFSDYGIHWV
139	YTFSNYAIHWV
140	YTFSSYAIHWV
141	YTFTDYAIHWV
142	YTFTDYGIHWV
143	YTFTNYAIHWV
144	YTFTNYGIHWV
145	FTFSGYGIHWV
146	FTFSNYAIHWV
147	FTFSSYGIHWV
148	FTFSDYWIHWV
149	FTFTSYWIHWV
150	YSISSGYYWGWI
151	YSITSGYYWNWI
152	YSITSGYYWSWI
153	YSISSGHYWAWI
154	YSISSGHYWGWI
155	FSLSTSGVAVGWI

SEQ ID NO.	Sequência projetada
156	FSLSTSGVGVAWI
157	FSLSTSGVGVGWI
158	FSLSTGGVGVGWI
HVR-H2	
53	LARIDWDDDKRYSPSLKSRL
54	LALIDWDDDKRYSPSLKSRL
55	LALIDWDDDKRYSTSLKSRL
56	LALIDWDDDKYYSPSLKSRL
57	LALIDWADDKYYSPSLKSRL
58	LALIDWAGDKSYSTSLKSRL
59	LARIDWDDDKYYSPSLKSRL
60	LARIDWDDDKYYSTSLKSRL
61	LARIDWDGDKYYSTSLKSRL
62	IGDIYHSGSTYYSPSLKSRV
63	IGEIYHSGSTYYSPSLKSRV
64	IGEIYYSGSTYYSPSLKSRV
65	IGSIYHSGNTNYNPSLKSRV
66	IGEIYHSGNTYYNPSLKSRV
67	IGEIYHSGSTYYNPSLKSRV
68	IGEIYYSGSTYYNPSLKSRV
69	IGDIYHSGNTYYNPSLKSRV
70	IGDIYHSGSTYYNPSLKSRV
71	VSAISGYGDTTYYADSVKGRF
72	VSAISGYGGSTYYADSVKGRF
73	VSAISGYGGTTYYADSVKGRF
74	VSGISGAGDTTYYADSVKGRF
75	VSGISGDGDTTYYADSVKGRF
76	VSGISGDGGSTYYADSVKGRF
77	VSGISGYGDTTYYADSVKGRF
78	VSGISGYGGTTYYADSVKGRF
79	VSVISGDGDTTYYADSVKGRF
80	VSVISGYGGSTYYADSVKGRF
81	VSGISGDGSTTYYADSVKGRF

SEQ ID NO.	Sequência projetada
82	VSGISGYGSTTYYADSVKGRF
83	VSVISGSGSTTYYADSVKGRF
84	VSVISGYGSSTYYADSVKGRF
85	VSVISGYGSTTYYADSVKGRF
86	VSAISGYGSTTYYADSVKGRF
87	VSSISGYGDTTYYADSVKGRF
88	VSSISGYGGSTYYADSVKGRF
89	VSSISGYGGTTYYADSVKGRF
90	VSYISGAGDTTYYADSVKGRF
91	VSSISGAGDTTYYADSVKGRF
92	VSYISGAGGTTYYADSVKGRF
93	VSYISGDGDTTYYADSVKGRF
94	VSYISGDGGSTYYADSVKGRF
95	VSYISGDGGTTYYADSVKGRF
96	VSYISGSGDTTYYADSVKGRF
97	VSSISGAGGSTYYADSVKGRF
98	VSYISGYGDTTYYADSVKGRF
99	VSYISGYGGTTYYADSVKGRF
100	VSSISGAGGTTYYADSVKGRF
101	VSSISGDGDTTYYADSVKGRF
102	VSSISGDGGTTYYADSVKGRF
103	VSSISGAGSSTYYADSVKGRF
104	VSSISGAGSTTYYADSVKGRF
105	VSSISGDGSSTYYADSVKGRF
106	VSSISGDGSTTYYADSVKGRF
107	VSSISGYGSSTYYADSVKGRF
108	VSSISGYGSTTYYADSVKGRF
109	IGWINPNRGDTKYAQKFQGRV
110	IGWINPNRGDTNYAQKFQGRV
111	IGWINPNRGGTKYAQKFQGRV
112	IGWINPNRGGTNYAQKFQGRV
113	IGWINPNRGSTKYAQKFQGRV
114	IGWINPNRGSTNYAQKFQGRV

SEQ ID NO.	Sequência projetada
115	IGRINPNFGDTNYAQKFQGRV
116	IGWINPNFGDTNYAQKFQGRV
117	IGWINPNFGSTKYAQKFQGRV
118	IGWINPNFGSTNYAQKFQGRV
119	IGIINPNRGDTKYAQKFQGRV
120	IGIINPNRGDTNYAQKFQGRV
121	IGIINPNFGDTNYAQKFQGRV
122	IGWISPSGGGTKYAQKFQGRV
123	IGWISPSGGGTNYAQKFQGRV
124	IGWISPSSGGTKYAQKFQGRV
125	IGWISPSSGGTNYAQKFQGRV
126	IGWIYPSGGGTKYAQKFQGRV
127	IGWIYPSGGGTNYAQKFQGRV
128	IGWISPSGGSTNYAQKFQGRV
129	IGWISPSSGSTKYAQKFQGRV
130	IGWISPSSGSTNYAQKFQGRV
131	IGWISPSGGSTKYAQKFQGRV
132	IGIIYPSGGGTNYAQKFQGRV
133	IGIISPSGGGTKYAQKFQGRV
134	IGIISPSGGGTNYAQKFQGRV
135	IGIIYPSGGSTNYAQKFQGRV
136	VGRIKSKTDGYTTEYAAPVKGRF
159	VSAISGSGSTTYYADSVKGRF
160	VSSISGSGDTTYYADSVKGRF
161	VSSISGSGGSTYYADSVKGRF
162	VSSISGSGGTTYYADSVKGRF
163	VSSISGDGGSTYYADSVKGRF
164	VSSISGSGSTTYYADSVKGRF

[141] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H3 é qualquer HVR-H3 conhecida na técnica. Em algumas modalidades, a HVR-H3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste

nas SEQ ID NOs: 223-256.

[142] Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma cadeia pesada de anticorpo com uma região variável de cadeia pesada que compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H1 e/ou HVR-H2 são qualquer uma das HVRs-H1 e/ou HVRs-H2 descritas no presente documento. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre qualquer sequência HVR-H1 da presente divulgação (por exemplo, X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W (SEQ ID NO:198); YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199); e FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T (SEQ ID NO:200); e SEQ ID NOS:1-52 e 137-158). Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre qualquer HVR-H2 da presente divulgação (por exemplo, LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T (SEQ ID NO:201); IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:202); IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:203); VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T (SEQ ID NO:204); IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N (SEQ ID NO:205); IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3 é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N (SEQ ID NO:206); VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S (SEQ ID NO:207); IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H

ou Y (SEQ ID NO:208); IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:209); e VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S (SEQ ID NO:210); e SEQ ID NOS:53-136 e 159-164).

[143] Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma cadeia pesada de anticorpo com uma região variável de cadeia pesada que compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52 e 137-158. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-52.

[144] Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma cadeia pesada de anticorpo com uma região variável de cadeia pesada que compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136 e 159-164. Em algumas modalidades, a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs:53-136.

[145] Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma cadeia pesada de anticorpo com uma região variável de cadeia pesada que compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III), ou a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X), Fórmula (XI), Fórmula (XII) e Fórmula (XIII). Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma cadeia pesada de anticorpo com uma

região variável de cadeia pesada que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-52, ou em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 53-136. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 33, 34, 38, 40, 42, 43, 45, 47, 49, 50 e 51, ou em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 53, 60, 63, 65, 66, 67, 70, 82, 89, 93, 95, 105, 109, 110, 117, 121, 122, 123, 124, 128, 129, 130, 131, 132 e 134. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 2, 3, 14, 15, 30, 32, 35, 37, 39, 41, 44, 46 e 48, ou em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 55, 56, 59, 61, 62, 64, 68, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 72, 81, 83, 86, 90, 91, 99, 100, 103, 106, 107, 108, 112, 113, 116, 118, 126, 135 e 136. Em algumas modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 6, 10, 17, 29, 36 e 52, ou em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 54, 57, 58, 80, 84, 85, 87, 88, 92, 94, 96, 97, 98, 101, 102, 104, 111, 114, 115, 119, 120, 125, 127 e 133.

[146] Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma cadeia pesada de anticorpo com uma região variável de cadeia pesada que compreende uma HVR-H1, HVR-H2 e HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre as SEQ ID NOS:1-52 e 137-158, e a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre as SEQ ID NOS:53-136 e 159-164. Em algumas

modalidades, a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre as SEQ ID NOS:1-52, e a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre as SEQ ID NOS:53-136.

[147] Em determinadas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende três dentre uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IX); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IX); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IV); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (V); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VIII); uma

HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (V); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (V); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VIII). Em algumas modalidades, uma HVR-H1 e uma HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XI); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XI). Em algumas modalidades, a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IV); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IV); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (X); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a

sequência de aminoácidos da Fórmula (IX); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (X); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VIII); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (X). Em algumas modalidades, a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XIII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XIII); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (XIII).

[148] As sequências HVR de cadeia pesada descritas no presente documento podem ser incluídas em qualquer combinação numa cadeia pesada de anticorpo ou região variável de cadeia pesada da presente divulgação. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 1-52 e 137-158, e uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136 e 159-164. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS: 1-52, e uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID

NOS:1-52 e 137-158, e uma HVR-H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:223-256. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52, e uma HVR-H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:223-256. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136 e 159-164 e uma HVR-H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 223-256. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136 e uma HVR-H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 223-256. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52 e 137-158, uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136 e 159-164, e uma HVR-H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 223-256. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52, uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136, e uma HVR-H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 223-256.

[149] Em determinadas modalidades, uma região variável de

cadeia pesada compreende três dentre uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:157, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:1, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:122; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:138, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:154, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:161; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:145, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:128; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:22, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:61; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:31, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:153, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:155, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:67; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:156, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:100; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:51, e uma HVR-H2 que compreende

a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:162; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:138, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:123; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:139, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:110; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:8, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:126; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:13, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:129; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:31, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:124; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:25, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:130; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:150, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:132; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:162; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:12, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:82; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:149, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:117; e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:7, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:134. Em algumas modalidades, a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:26, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:53; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:151, e uma HVR-H2 que compreende a

sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:53; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:34, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:50, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:162; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:104; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:5, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:6, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:116; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:7, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:17, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:25, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:101; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:25, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:114; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:29, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:112; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:152, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:156, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:89; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:157, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:94; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:48, e uma

HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:58; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:50, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:89; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:50, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:163; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:160; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:87; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:92; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:93; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:97; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:103; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:164; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:137, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:54; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:3, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:127; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:4, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:85; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:4, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:110; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da

SEQ ID NO:139, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:109; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:139, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:8, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:120; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:140, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:131; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:141, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:116; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:142, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:159; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:143, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:116; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:144, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:121; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:146, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:110; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:147, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:133; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:148, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:13, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:118.

[150] Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende três dentre uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 e a HVR-H2 são listadas na **Tabela 1**. Em algumas modalidades,

a HVR-H3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs:223-256. Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende uma sequência selecionada dentre as SEQ ID NOS: 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193 e 195, ou uma sequência que tem pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 91%, pelo menos 92%, pelo menos 93%, pelo menos 94%, pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98%, ou pelo menos 99% de identidade de sequência com uma sequência selecionada dentre as SEQ ID NOS: 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193 e 195.

[151] Em algumas modalidades, uma região variável de cadeia pesada compreende ainda sequências de framework de cadeia pesada de região variável justapostas entre as HVRs de acordo com a fórmula: (FW-H1)-(HVR-H1)-(FW-H2)-(HVR-H2)-(FW-H3)-(HVR-H3)-(FW-H4). Em algumas modalidades, uma, duas, três ou quatro das sequências de framework são as seguintes:

FW-H1 é EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG (SEQ ID NO:165)

FW-H2 é RQAPGKGLEW (SEQ ID NO:166)

FW-H3 é TISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:167)

FW-H4 é WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:168).

[152] Em algumas modalidades, a região variável de cadeia pesada compreende uma sequência FW-H3 alternativa com uma mutação de arginina para lisina em R19 da SEQ ID NO:167. Em algumas modalidades, uma, duas, três ou quatro das sequências de framework são um FW-H1 da SEQ ID NO:165, um FW-H2 da SEQ ID NO:166, um FW-H3 ou SEQ ID NO:167 com uma mutação de arginina para lisina em R19, e um FW-H4 da SEQ ID NO:168.

[153] Em algumas modalidades, é fornecido adicionalmente no presente documento um anticorpo que compreende uma cadeia pesada e uma cadeia leve, em que a cadeia pesada inclui a região variável de cadeia pesada da presente divulgação, e em que a cadeia leve inclui qualquer região variável de cadeia leve (por exemplo, que compreende uma HVR-L1, HVR-L2 e HVR-L3) conhecida na técnica. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia leve de anticorpo compreende uma HVR-L1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 257-264. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia leve de anticorpo compreende uma HVR-L3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 265-274. Em algumas modalidades, a região variável de cadeia leve de anticorpo compreende uma HVR-L1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 257-264, e uma HVR-L3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 265-274. Em algumas modalidades, a cadeia leve de anticorpo compreende qualquer uma das regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo encontradas no pedido (ou pedidos) de patente deposito sob o número do dossiê do advogado 69540-3000100, 69540-2000140 e/ou 69540-2000100 (cujas divulgações são, cada uma, incorporadas ao presente documento a título de referência em sua totalidade). Em algumas modalidades, a cadeia leve de anticorpo compreende uma região variável de cadeia leve que compreende qualquer uma das sequências HVR-L1, HVR-L2 e/ou HVR-L3 encontradas no pedido (ou pedidos) de patente depositado sob o número do dossiê do advogado 69540-3000100, 69540-2000140 e/ou 69540-2000100 (cujas divulgações são, cada uma, incorporadas ao presente documento a título de referência em sua totalidade).

[154] Arcabouços derivados de IgG, tais como Fab e Fv de cadeia única (scFv), assim como Fv ou scFv estabilizados, foram projetados e

preparados com a capacidade de reconhecer especificamente e se ligar firmemente a antígenos. Arcabouços de proteína alternativos, ou arcabouço semelhantes a não IgG, foram explorados para aplicações análogas. Várias famílias de proteína com arquitetura não Ig, tal como a proteína A, fibronectina, repetição de anquirina, Adnectinas, Aficorpos, Anticalinas, DARPins, inibidores de Kunitz geneticamente modificados ou as lipocalinas, peptídeos cíclicos e policíclicos podem ser capacitados com novos sítios de ligação empregando-se métodos de engenharia combinatória, tal como mutagênese aleatória sítio dirigida em combinação com exibição de fago, exibição de levedura ou outras técnicas de seleção moleculares. Estes reagentes de ligação alternativos inovadores são coletivamente chamados de arcabouços de proteína geneticamente modificados, que ilustram o fato de que uma estrutura de proteína natural rígida é usada para modificar um sítio de ligação existente ou para implementar um novo para um alvo prescrito com o uso de motivos de ligação dinâmicos ou unidades introduzidas aqui. Em comparação com anticorpos ou seus fragmentos recombinantes, estes arcabouços de proteína muitas vezes fornecem vantagens práticas incluindo estabilidade elevada e alto rendimento da produção em sistemas de expressão microbianos. À medida que estas proteínas de ligação inovadoras são obtidas por meio de um processo de engenharia biomolecular a fim de obter atividade de ligação ao alvo, elas podem ser submetidas a esquemas de seleção adicionais focados em outras propriedades desejadas (tais como solubilidade, estabilidade térmica, resistência à protease etc.) Consequentemente, arcabouços de proteína geneticamente modificados se tornaram atraentes para muitas aplicações em biotecnologia e pesquisa biomédica, especialmente para motivos de ligação multiespecíficos. O esforço para gerar tal proteína de ligação alternativa com propriedades benéficas é voltado em direção ao uso terapêutico com ênfase especial na estrutura e função biomoleculares, assim como em abordagens voltadas para aplicação clínica.

[155] Em algumas modalidades, é fornecido adicionalmente no presente documento um ou mais polipeptídeos (por exemplo, um polipeptídeo de arcabouço, incluindo polipeptídeos de arcabouço derivados de IgG (tais como Fabs, Fvs de cadeia única e Fvs estabilizados) ou polipeptídeos de arcabouço derivados de não IgG (tais como proteína A, fibronectina, repetição de anquirina, Adnectinas, Aficorpos, Anticalinas, DARPins, inibidores de Kunitz geneticamente modificados ou as lipocalinas, peptídeos cíclicos e policíclicos)) que compreendem uma ou mais HVRs descritas no presente documento. Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre qualquer sequência HVR-H1 da presente divulgação (por exemplo, X1TFX2X3YX4IHWV, em que X1 é F ou Y, X2 é S ou T, X3 é D, G, N, ou S e X4 é A, G, ou W (SEQ ID NO:198); YSIX1SGX2X3WX4WI, em que X1 é S ou T, X2 é H ou Y, X3 é H ou Y e X4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199); e FSLSTX1GVX2VX3WI, em que X1 é G ou S, X2 é A ou G e X3 é A, G, S, ou T (SEQ ID NO:200); e SEQ ID NOS:1-52 e 137-158). Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre qualquer HVR-H2 da presente divulgação (por exemplo, LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL, em que X1 é L ou R, X2 é D ou Y, X3 é A, D, S, ou Y, X4 é D ou G, X5 é R, S, ou Y e X6 é P ou T (SEQ ID NO:201); IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, E, S, ou Y, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:202); IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, R, S, ou Y, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:203); VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF, em que X1 é A, G, S, V, ou Y, X2 é A, D, S, ou Y, X3 é D, G, ou S e X4 é S ou T (SEQ ID NO:204); IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é F ou R, X3 é D, G, ou S e X4 é K ou N (SEQ ID NO:205); IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV, em que X1 é I, R, ou W, X2 é S ou Y, X3

é G ou S, X4 é D, G, ou S e X5 é K ou N (SEQ ID NO:206); VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y, X5 é D ou E e X6 é P ou S (SEQ ID NO:207); IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV, em que X1 é A, D, ou E, X2 é S ou Y e X3 é H ou Y (SEQ ID NO:208); IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV, em que X1 é D, E, ou S, X2 é H ou Y, X3 é N ou S e X4 é N ou Y (SEQ ID NO:209); e VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF, em que X1 é K ou R, X2 é A ou T, X3 é D ou Y, X4 é G ou Y e X5 é P ou S (SEQ ID NO:210); e SEQ ID NOS:53-136 e 159-164). Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende uma HVR-H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre qualquer sequência HVR-H3 da presente divulgação (por exemplo, SEQ ID NOs: 223-256). Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende uma HVR-L1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre qualquer sequência HVR-L1 da presente divulgação (por exemplo, SEQ ID NOs: 257-264). Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende uma HVR-L3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada dentre qualquer sequência HVR-L3 da presente divulgação (por exemplo, SEQ ID NOs: 265-274).

[156] Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende duas ou mais (por exemplo, duas ou mais, três ou mais, quatro ou mais, ou todas as cinco) das sequências HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, e/ou HVR-L3 descritas no presente documento. Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende duas das sequências HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1 e/ou HVR-L3 descritas no presente documento, em que as duas são uma HVR-H1 e uma HVR-H2; uma HVR-H1 e uma HVR-H3; uma HVR-H1 e uma HVR-L1; uma HVR-H1 e uma HVR-L3; uma HVR-H2 e uma HVR-H3; uma HVR-H2 e uma HVR-L1; uma HVR-H2 e uma HVR-L3; uma HVR-H3 e uma HVR-L1; uma HVR-H3 e uma HVR-L3; ou uma HVR-L1 e uma HVR-L3. Em algumas modalidades,

o polipeptídeo compreende três das sequências HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1 e/ou HVR-L3 descritas no presente documento, em que as três são uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3; uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-L1; uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-L3; uma HVR-H1, uma HVR-H3 e uma HVR-L1; uma HVR-H1, uma HVR-H3 e uma HVR-L3; uma HVR-H1, uma HVR-L1 e uma HVR-L3; uma HVR-H2, uma HVR-H3 e uma HVR-L1; uma HVR-H2, uma HVR-H3 e uma HVR-L3; uma HVR-H2, uma HVR-L1 e uma HVR-L3; ou uma HVR-H3, uma HVR-L1 e uma HVR-L3. Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende quatro das sequências HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1 e/ou HVR-L3 descritas no presente documento, em que as quatro são uma HVR-H1, uma HVR-H2, uma HVR-H3 e uma HVR-L1; uma HVR-H1, uma HVR-H2, uma HVR-H3 e uma HVR-L3; uma HVR-H1, uma HVR-H2, uma HVR-L1 e uma HVR-L3; uma HVR-H1, uma HVR-H3, a HVR-L1 e uma HVR-L3; ou uma HVR-H2, uma HVR-H3, uma HVR-L1 e uma HVR-L3. Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende cinco das sequências HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1 e/ou HVR-L3 descritas no presente documento, em que as cinco são uma HVR-H1, uma HVR-H2, uma HVR-H3, uma HVR-L1 e uma HVR-L3.

[157] Em algumas modalidades, é fornecido adicionalmente no presente documento um fragmento de anticorpo ou scFv que compreende uma região variável de cadeia leve e uma região variável de cadeia pesada da presente divulgação.

[158] Em algumas modalidades, um anticorpo ou fragmento de anticorpo da presente divulgação se liga a pelo menos 1 alvo (por exemplo, uma proteína alvo ou um epítopo) ou pelo menos dois alvos com afinidades de ligação particular. Por exemplo, em algumas modalidades, um anticorpo ou fragmento de anticorpo da presente divulgação se liga a pelo menos 1 alvo ou pelo menos dois alvos com uma constante de dissociação de equilíbrio (Kd) de cerca de 10^{-}

^{7} M ou menos, 10^{-8} M ou menos, 10^{-9} M ou menos, 10^{-10} M ou menos ou 10^{-11} M ou menos. Em algumas modalidades, um anticorpo ou fragmento de anticorpo da presente divulgação se liga a pelo menos 1 alvo ou pelo menos dois alvos com uma constante de dissociação de equilíbrio (Kd) entre cerca de 10^{-7} e cerca de 10^{-11} M. Ensaios exemplificativos para determinar a afinidade de ligação são descritos e exemplificados *infra* (Consulte, por exemplo, o ensaio ForteBio do Exemplo 4 abaixo).

[159] Em algumas modalidades, um anticorpo ou fragmento de anticorpo da presente divulgação tem uma temperatura de fusão (Tm) de pelo menos 60°C. Por exemplo, em algumas modalidades, um anticorpo ou fragmento de anticorpo da presente divulgação tem uma Tm entre cerca de 60°C e cerca de 90°C, entre cerca de 65°C e cerca de 90°C, entre cerca de 70°C e cerca de 90°C, entre cerca de 75°C e cerca de 90°C, entre cerca de 80°C e cerca de 90°C, entre cerca de 85°C e cerca de 90°C, ou pelo menos cerca de 65°C, pelo menos cerca de 70°C, pelo menos cerca de 72°C, pelo menos cerca de 75°C, pelo menos cerca de 80°C ou pelo menos cerca de 85°C. Em algumas modalidades, um anticorpo ou fragmento de anticorpo da presente divulgação tem uma Tm entre cerca de 60°C e cerca de 90°C. Vários métodos de medição de Tm para um anticorpo ou fragmento de anticorpo são conhecidos na técnica. Ensaios exemplificativos para determinar a Tm de anticorpo são descritos e exemplificados *infra* (Consulte, por exemplo, o ensaio DSF do Exemplo 4 abaixo).

[160] Os anticorpos da presente divulgação podem ser produzidos com o uso de métodos e composições recombinantes, por exemplo, conforme descrito na patente nº U.S. 4.816.567. Em algumas modalidades, são fornecidos ácidos nucleicos isolados que codificam qualquer anticorpo descrito no presente documento Tais ácidos nucleicos podem codificar uma sequência de aminoácidos que compreende a V_L e/ou uma sequência de aminoácidos que

compreende a V_H dos anticorpos (por exemplo, as cadeias leves e/ou pesadas dos anticorpos). Em algumas modalidades, um ou mais vetores (por exemplo, vetores de expressão) que compreendem tais ácidos nucleicos são fornecidos. Em algumas modalidades, é fornecida uma célula hospedeira que compreende tais ácidos nucleicos. Numa tal modalidade, uma célula hospedeira compreende (por exemplo, foi transformada com): (1) um vetor que compreende um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a V_L do anticorpo e uma sequência de aminoácidos que compreende a V_H do anticorpo ou (2) um primeiro vetor que compreende um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a V_L do anticorpo e um segundo vetor que compreende um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a V_H do anticorpo. Em algumas modalidades, a célula hospedeira é eucariótica, por exemplo, uma célula de ovário de hamster chinês (CHO) ou célula linfoide (por exemplo, célula Y0, NS0, Sp20). Em algumas modalidades, é fornecido um método para produzir um anticorpo, em que o método compreende cultivar uma célula hospedeira que compreende um ácido nucleico que codifica o anticorpo, conforme fornecido acima, sob condições adequadas para expressão do anticorpo e recuperando opcionalmente o anticorpo da célula hospedeira (ou meio de cultura de célula hospedeira).

[161] Para produção recombinante de anticorpos da presente divulgação, o ácido nucleico que codifica um anticorpo, por exemplo, conforme descrito acima, é isolado e inserido num ou mais vetores para clonagem e/ou expressão adicional numa célula hospedeira. Tal ácido nucleico pode ser prontamente isolado e sequenciado com o uso de procedimentos convencionais (por exemplo, com o uso de sondas de oligonucleotídeo que são capazes de se ligar especificamente a genes que codificam as cadeias pesadas e leves do anticorpo).

[162] As células hospedeiras adequadas para clonagem ou expressão dos vetores que codificam o anticorpo incluem células procarióticas ou eucarióticas. Por exemplo, os anticorpos podem ser produzidos em bactérias, em particular quando a glicosilação e a função efetora Fc não são necessárias. Para expressão de fragmentos de anticorpo e polipeptídeos em bactérias, consulte, por exemplo, as patentes nos U.S. 5.648.237, 5.789.199 e 5.840.523. (Consulte, também Charlton, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, edição, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), páginas 245-254, que descreve a expressão de fragmentos de anticorpo em *E. coli*. Após a expressão, o anticorpo pode ser isolado da pasta de células bacterianas numa fração solúvel e pode ser adicionalmente purificado.

[163] Além de procariontes, micróbios eucarióticos, tais como fungos filamentosos ou levedura são hospedeiros de clonagem ou expressão adequados para vetores de codificação de anticorpo, incluindo cepas de fungos e leveduras cujas vias de glicosilação foram “humanizadas”, resultando na produção de um anticorpo com um padrão de glicosilação parcial ou totalmente humano. Consulte Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004) e Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006).

[164] As células hospedeiras adequadas para a expressão de anticorpo glicosilado também são derivadas de organismos multicelulares (invertebrados e vertebrados). Os exemplos de células invertebradas incluem células de inseto e vegetal. Foram identificadas inúmeras cepas baculovirais que podem ser usadas em conjunto com células de insetos, particularmente para transfecção de células de *Spodoptera frugiperda*.

[165] Culturas de células vegetais também podem ser utilizadas como hospedeiros. Consulte, por exemplo, as patentes nos U.S. 5.959.177, 6.040.498, 6.420.548, 7.125.978 e 6.417.429 (que descrevem a tecnologia PLANTIBODIES™ para produzir anticorpos em plantas transgênicas).

[166] As células de vertebrados também podem ser usadas como hospedeiros. Por exemplo, as linhagens celulares de mamífero que são adaptadas para crescer em suspensão podem ser úteis. Outros exemplos de linhagens de célula hospedeira de mamífero são linhagem CV1 de rim de macaco transformada por SV40 (COS-7); linhagem de rim embrionário humano (293 ou 293 células, conforme descrito, por exemplo, em Graham et al*., J. Gen Virol.* 36:59 (1977)); células de rim de hamster bebê (BHK); células de sertoli de camundongo (células TM4 conforme descrito, por exemplo, em Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)); células de rim de macaco (CV1); células de rim de macaco verde africano (VERO-76); células de carcinoma cervical humano (HELA); células de rim canino (MDCK; células de fígado de rato búfalo (BRL 3A); células de pulmão humano (W138); células de fígado humano (Hep G2); tumor mamário de camundongo (MMT 060562); células TRI, conforme descrito, por exemplo, em Mather et al*., Annals N.Y. Acad. Sci*. 383:44-68 (1982); células MRC 5 e células FS4. Outras linhagens de célula hospedeira de mamífero úteis incluem células de ovário de hamster chinês (CHO), incluindo células DHFR$^-$ CHO (Urlaub et al*., Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)) e linhagens celulares de mieloma, tais como Y0, NS0 e Sp2/0. Para análise de determinadas linhagens de célula hospedeira de mamífero para produção de anticorpos, consulte, por exemplo, Yazaki e Wu, *Methods in Molecular Biology, Volume 248* (B.K.C. Lo, edição, Humana Press, Totowa, NJ), páginas 255-268 (2003).

ANTICORPOS BIESPECÍFICOS COM CADEIAS PESADAS IDÊNTICAS/COMUNS/ÚNICAS

[167] Ademais, é fornecido no presente documento um anticorpo biespecífico que tem uma região variável de cadeia pesada idêntica da presente divulgação (por exemplo, que tem duas regiões variáveis de cadeia leve com diferentes especificidades de ligação e duas regiões variáveis de cadeia pesada idênticas). Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico compreende duas cadeias leves diferentes, em que a primeira cadeia leve compreende um domínio

C_L kappa (por exemplo, um domínio C_L kappa humano), e a segunda cadeia leve compreende um domínio C_L lambda (por exemplo, um domínio C_L lambda humano). Métodos de produção e/ou purificação de anticorpos biespecíficos que compreendem um domínio C_L kappa e um domínio C_L lambda são conhecidos na técnica (Consulte, por exemplo, Fischer *et al.* (2015), *Nat. Commun.* 6:6113; US20140179547). Por exemplo, um anticorpo biespecífico que compreende: a) duas regiões variáveis de cadeia pesada idênticas (por exemplo, qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada descritas no presente documento), b) uma primeira cadeia leve que compreende uma primeira região variável de cadeia leve e um domínio C_L kappa, e c) uma segunda cadeia leve que compreende uma segunda região variável de cadeia leve e um domínio C_L lambda (por exemplo, a região constante de uma segunda cadeia leve que compreende um domínio C_L kappa é comutado por um domínio C_L lambda) pode ser construído e expresso (por exemplo, clonado num ou mais vetores de expressão e expresso numa ou mais células hospedeiras adequadas). A IgG biespecifica resultante construída deste modo (por exemplo, compreendendo tanto um domínio C_L kappa como um lambda) pode ser purificada com o uso das seguintes etapas: primeiro, as IgGs totais são recuperadas do sobrenadante de cultura com o uso de cromatografia de afinidade Capture Select de proteína A ou IgG-CH1, resultando na eliminação de cadeias leves livres e outros contaminantes; a seguir, as IgGs contendo um domínio C_L kappa são capturadas com o uso de resina de afinidade KappaSelect, e IgGs monoespecíficas com cadeias contendo apenas domínios C_L lambda são eliminadas no fluxo de coluna; finalmente, corpos kappa-lambda biespecíficos puros são recuperados com o uso de resina de afinidade LambdaFabSelect, e separados das IgGs monoespecíficas com cadeias leves contendo apenas domínios C_L kappa que não se ligam à resina. Alternativamente, a IgG de cadeia pesada comum biespecífica (por exemplo, conforme descrito acima) pode ser purificada pela

proteína A e resolvida usando resinas específicas para cada domínio CL da cadeia leve com base nas diferenças numa ou mais propriedades biofísicas das cadeias leves diferentes (como diferentes pesos moleculares, diferentes pontos isoelétricos (pI), etc.).

[168] Em algumas modalidades, o anticorpo biespecífico compreende duas regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo e duas regiões variáveis de cadeia pesada idênticas, em que o anticorpo biespecífico inclui: um primeiro domínio de ligação que se liga a um primeiro alvo ou antígeno e compreende uma primeira região variável de cadeia leve de anticorpo e uma primeira região variável de cadeia pesada; e um segundo domínio de ligação que se liga a um segundo alvo ou antígeno e compreende uma segunda região variável de cadeia leve de anticorpo e uma segunda região variável de cadeia pesada de anticorpo; em que a segunda região variável de cadeia pesada de anticorpo tem uma sequência idêntica à primeira sequência de regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo domínios de ligação se ligam a diferentes biomoléculas alvo. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo domínios de ligação se ligam a epítopos diferentes numa mesma molécula. Em algumas modalidades, a primeira região variável de cadeia pesada de anticorpo faz parte de uma primeira cadeia pesada de anticorpo que compreende a primeira região variável de cadeia pesada e uma primeira região constante de cadeia pesada (por exemplo, que compreende CH1, dobradiça, CH2 e CH3). Em algumas modalidades, a segunda região variável de cadeia pesada de anticorpo faz parte de uma segunda cadeia pesada de anticorpo que compreende a segunda região variável de cadeia pesada e uma segunda região constante de cadeia pesada (por exemplo, que compreende CH1, dobradiça, CH2 e CH3). Em algumas modalidades, a primeira região variável de cadeia leve de anticorpo faz parte de uma primeira cadeia leve de anticorpo que compreende a primeira região variável de cadeia leve e uma

primeira região constante de cadeia leve. Em algumas modalidades, a segunda região variável de cadeia leve de anticorpo faz parte de uma segunda cadeia leve de anticorpo que compreende a segunda região variável de cadeia leve e uma segunda região constante de cadeia leve. Em algumas modalidades, a primeira e a segunda cadeias pesadas de anticorpo têm sequências idênticas a uma cadeia pesada da presente divulgação.

[169] Ademais, é fornecido no presente documento um método de geração de um anticorpo biespecífico que tem uma região variável de cadeia pesada idêntica da presente divulgação (por exemplo, que tem duas regiões variáveis de cadeia leve com diferentes especificidades de ligação e duas regiões variáveis de cadeia pesada idênticas). Em algumas modalidades, o método inclui (a) selecionar um primeiro domínio de ligação ao antígeno que se liga a um primeiro antígeno e compreende uma primeira região variável de cadeia leve de anticorpo e uma primeira região variável de cadeia pesada da presente divulgação; (b) selecionar um segundo domínio de ligação ao antígeno que se liga a um segundo antígeno e compreende uma segunda região variável de cadeia leve de anticorpo e uma segunda região variável de cadeia pesada da presente divulgação, em que a segunda região variável de cadeia pesada de anticorpo tem uma sequência idêntica à primeira sequência de regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo; e (c) produzir o anticorpo biespecífico que compreende uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da primeira região variável de cadeia leve de anticorpo, uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos da segunda região variável de cadeia leve de anticorpo, uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da primeira sequência de regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, e uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos da segunda sequência de regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo. Em

algumas modalidades, a primeira região variável de cadeia pesada é codificada por um polinucleotídeo a partir de uma biblioteca da presente divulgação.

[170] Em algumas modalidades, os anticorpos biespecíficos descritos no presente documento podem ter especificidades adicionais. Por exemplo, um dentre o antígeno ou sítios de ligação alvo do anticorpo biespecífico pode se ligar a mais de um alvo especificamente.

[171] Métodos para produzir/gerar anticorpos biespecíficos são conhecidos na técnica. A produção de anticorpos biespecíficos de comprimento total pode se basear na coexpressão de dois pares de cadeia pesada-leve de imunoglobulina, em que as duas cadeias têm especificidades diferentes (Millstein et al., *Nature*, 305:537-539 (1983)). Devido à classificação aleatória de cadeias pesada e leve de imunoglobulina, estes hibridomas (quadromas) produzem uma mistura potencial de 10 moléculas de anticorpos diferentes, das quais apenas uma tem estrutura biespecífica correta. A purificação da molécula correta, que é geralmente feita por etapas de cromatografia de afinidade, é bastante complicada, e os rendimentos de produto são baixos. Procedimentos similares são revelados no documento WO 93/08829, e em Traunecker et al., *EMBO J.*, 10:3655-3659 (1991).

V. KITS

[172] Em outro aspecto, é fornecido no presente documento um kit que compreende uma biblioteca de polinucleotídeos da presente divulgação. Em algumas modalidades, o kit compreende ainda uma bula que compreende instruções para expressar, modificar, realizar triagem ou, de outro modo, usar a biblioteca, por exemplo, para identificar uma HVR de anticorpo ou região variável de interesse. Em algumas modalidades, o kit compreende ainda um ou mais tampões, por exemplo, para armazenar, transferir, transfectar ou, de outro modo, usar um ou mais dos polinucleotídeos (por exemplo, polinucleotídeos sintéticos). Em algumas modalidades, i kit compreende ainda um ou mais recipientes para

armazenar um ou mais dos polinucleotídeos. Em algumas modalidades, o kit compreende ainda um ou mais vetores, por exemplo, para transfecção de uma célula hospedeira com um ou mais dos polinucleotídeos.

EXEMPLOS

[173] A presente divulgação será mais totalmente compreendida por meio de referência aos exemplos a seguir. Os exemplos não devem, no entanto, ser interpretados como limitantes do escopo da divulgação. É entendido que os exemplos e as modalidades descritos no presente documento têm apenas propósitos ilustrativos e que várias modificações ou mudanças à luz dos mesmos serão sugeridas a pessoas versadas na técnica e podem ser incluídos no espírito e alcance deste pedido e escopo das reivindicações anexas.

EXEMPLO 1: IDENTIFICAÇÃO DO CONJUNTO MÍNIMO DE MOTIVOS DINÂMICOS EM REGIÕES HIPERVARIÁVEIS

[174] Para entender a variabilidade de domínios variáveis de anticorpo num nível estrutural, um algoritmo foi desenvolvido para mapear o alinhamento geométrico para domínios variáveis de anticorpo, e ainda, para calcular a entropia estrutural e de sequência com base no alinhamento geométrico. Tal abordagem combina a teoria clássica da diversidade de anticorpo que é determinada pelo processo bem estabelecido de recombinação V(D)J acoplada à diversidade conformacional de unidades dinâmicas (seleção conformacional direcionada por modelo de Linus Pauling; Consulte, por exemplo, James, L. e Tawfik, D. “Conformational diversity and protein evolution - a 60-year-old hypothesis revisited”, Trends Biochem Sci. julho de 2003;28(7):361-8) para permitir a amostragem de um espaço de epítopos quase infinito por seleção e adaptação de sítios de ligação ao anticorpo. Como um exemplo, este algoritmo foi usado para analisar a variabilidade estrutural e de sequência de 113 estruturas de cristal de alta resolução de domínios de cadeia pesada variáveis de anticorpo humano. A entropia foi calculada e plotada para cada posição do

domínio de cadeia pesada variável, (**Figura 1A**; entropia estrutural em linha em negrito, entropia de sequência em linha pontilhada). Os resultados obtidos calculando-se a entropia estrutural e de sequência com base no alinhamento geométrico foram usados para localizar as regiões hipervariáveis (HVR), e para identificar as posições críticas nestas regiões variáveis. Para comparação, as HVRs (conforme definido pela metodologia descrita acima) e CDRs (conforme definido por Kabat) foram identificadas para uma sequência de domínio variável de cadeia pesada de anticorpo (**Figura 1B**).

[175] De modo interessante, a variabilidade conforme analisada por alinhamentos estruturais foi geralmente menor que a variabilidade observada com alinhamentos de sequência. Embora a variabilidade fosse geralmente inferior conforme analisada por alinhamentos estruturais, houve vários sítios/regiões com variação estrutural drástica, sugerindo que estes sítios variáveis podem desempenhar funções críticas na função de anticorpo. Adicionalmente, algumas regiões hipervariáveis mostram alta flexibilidade com múltiplas conformações. A identificação de regiões de resíduos altamente variáveis proporcionou uma imagem mais abrangente da conservação e variabilidade de domínios variáveis de anticorpos que poderiam ser explorados em novos projetos de anticorpos. A identificação do motivo dinâmico tornou possível cobrir uma ampla faixa de diversidades estruturais com um número reduzido de sequências de aminoácidos. A vantagem surpreendente desta abordagem do projeto de anticorpo foi que um número mais limitado de motivos dinâmicos poderia ser empregado nas regiões variáveis para cobrir uma ampla faixa de diversidades estruturais de anticorpo e fornecer ampla flexibilidade a estes anticorpos, o que pode permitir a ligação a múltiplos antígenos de interesse. Deste modo, as bibliotecas de cadeia pesada dinâmicas foram construídas com o uso de linhagens germinativas humanas únicas ou sequências derivadas de linhagem germinativa para os resíduos invariantes,

enquanto um número limitado de motivos dinâmicos (em comparação com 10^6, 10^{10} ou mais) foi usado nas regiões hipervariáveis HVR_H1 e HVR_H2 para capturar a ampla faixa de variabilidade estrutural identificada nestas duas regiões.

EXEMPLO 2: CONSTRUÇÃO DE BIBLIOTECAS DE CADEIA PESADA COMUNS

CONSTRUÇÃO DAS BIBLIOTECAS DE CADEIA PESADA

[176] Para começar a construção das bibliotecas de cadeia pesada, 3 grupos de oligos degenerados foram projetados para a região variável HVR-H1 com base nas fórmulas mostradas na **Tabela 2**, resultando em 112 sequências HVR-H1 exclusivas. 7 grupos de oligos degenerados foram projetados para a região variável HVR-H2 com base nas fórmulas mostradas na **Tabela 2**, resultando em 565 sequências HVR-H2 exclusivas. Os c: 0,75 µl de oligos modelo 0,2 µM foram misturados com 10 µl 5x de tampão PrimeSTAR, 4 µl de mistura dNTP, 1 µl de 100 µM de iniciador direto, 1 µl de 100 µM de iniciador reverso, 0,5 µl de ADN polimerase PrimeSTAR HS (2,5 U/ µl) e 33 µl de água. As soluções PCR foram preaquecidas a 96°C por 5 minutos, então 14 ciclos (96°C por 15 segundos, 60°C por 15 segundos, 72°C por seis segundos) foram realizados, seguido de extensão a 72°C por três minutos. As VHs_vr1 foram amplificadas com o uso do par de iniciadores F_1999 (CGTTTGTCCTGTGCAGCTTCCGG) (SEQ ID NO:211) e R_1999 (CGAGGCCCTTACCCGGGGCCTGACG) (SEQ ID NO:212), enquanto as VHs_vr2 foram amplificadas com o uso do par de iniciadores F_2003 (CCGGGTAAGGGCCTCGAGTGG) (SEQ ID NO:213) e R_2003 (GAGCACGTCCGTTCGAATTGTCGCGACTTATAG) (SEQ ID NO:214).

[177] As VHs_vr1 e VHs_vr2 de fita dupla foram reunidas através de sequências sobrepostas em suas extremidades 5' ou 3'. O protocolo usado foi da seguinte forma: 20 ng de modelos de VH_vr1 e 20 ng de VH_vr2 foram misturados com 10 µl 5x de tampão PrimeSTAR, 4 µl de mistura dNTP, 1 µl de

100 µM de iniciador F_1999, 1 µl de 100 µM de iniciador R_2003, 0,5 µl de AND polimerase PrimeSTAR HS (2,5 U/ µl), e água (até 50 µl), e as misturas foram preaquecidas a 96°C por 5 minutos, então 14 ciclos (96°C por 15 segundos, 60°C por 15 segundos, 72°C por 10 segundos) foram realizados, seguido de extensão a 72°C por três minutos. Estes fragmentos PCR foram, então, foram, então, purificados através de eletroforese em gel (GENEray Gel Extraction kit), digeridos com BspEI e BstBI (Thermo Scientific) e, subsequentemente clonados num vetor de filtro FTV014 digerido com as mesmas duas enzimas. A mistura de ligação foi transformada em células DH10B por eletroporação, e o número de colônias que excede 10 vezes a diversidade calculada foi coletado para preparação de plasmídeos. Os plasmídeos purificados constituíram a biblioteca VH-vr12

TABELA 2: FÓRMULAS PARA SEQUÊNCIAS VARIANTES PROJETADAS HVR-H1 E HVR-H2

Grupo Variante	Fórmula de Sequência de Aminoácidos	Identidade de Resíduo X_1	Identidade de Resíduo X_2	Identidade de Resíduo X_3	Identidade de Resíduo X_4	Identidade de Resíduo X_5	Identidade de Resíduo X_6
HVR-H1_A (SEQ ID NO:198)	X1TFX2X3YX4IHWV	F, Y	S, T	D, G, N, S	A, G, W	n/a	n/a
HVR-H1_B (SEQ ID NO: 199)	YSIX1SGX2X3WX4WI	S, T	H, Y	H, Y	A, D, G, N, S, T	n/a	n/a
HVR-H1_C (SEQ ID NO: 200)	FSLSTX1GVX2VX3WI	G, S	A, G	A, G, S, T	n/a	n/a	n/a
HVR-H2_A (SEQ ID NO: 201)	LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL	L, R	D, Y	A, D, S, Y	D, G	R, S, Y	P, T
HVR-H2_B (SEQ ID NO: 202)	IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV	A, D, E, S, Y	S, Y	H, Y	n/a	n/a	n/a
HVR-H2_C (SEQ ID NO: 203)	IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV	D, E, R, S, Y	H, Y	N, S	N, Y	n/a	n/a
HVR-H2_D (SEQ ID NO: 204)	VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF	A, G, S, V, Y	A, D, S, Y	D, G, S	S, T	n/a	n/a
HVR-H2_E	IGX1INPNX2GX3TX4YA	I, R, W	F, R	D, G, S	K, N	n/a	n/a

Grupo Variante	Fórmula de Sequência de Aminoácidos	Identidade de Resíduo X_1	Identidade de Resíduo X_2	Identidade de Resíduo X_3	Identidade de Resíduo X_4	Identidade de Resíduo X_5	Identidade de Resíduo X_6
(SEQ ID NO: 205)	QKFQGRV						
HVR-H2_F (SEQ ID NO: 206)	IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV	I, R, W	S, Y	G, S	D, G, S	K, N	n/a
HVR-H2_G (SEQ ID NO: 207)	VGRIX1SKX2X3GX4TTX5YAAX6VKGRF	K, R	A, T	D, Y	G, Y	D, E	P, S

n/a, não aplicável.

[178] Centenas de oligos degenerados que codificam a VH_vr3 com diversidade de sequência que se aproxima de 10^5 foram projetados e sintetizados, e convertidos em ADN de fita dupla através do seguinte protocolo: 0,75 µl de oligos modelo 0,2 µM foram misturados com 10 µl 5x de tampão PrimeSTAR, 4 µl de mistura dNTP, 1 µl de 100 µM de iniciador direto, 1 µl de 100 µM de iniciador reverso, 0,5 µl de ADN polimerase PrimeSTAR HS (2,5 U/ µl) e 33 µl de água. As soluções PCR foram preaquecidas a 96°C por 5 minutos, então 14 ciclos (96°C por 15 segundos, 60°C por 15 segundos, 72°C por seis segundos) foram realizados, seguido de extensão a 72°C por três minutos. O iniciador direto foi S1089 (ACAACTGAACAGCTTAAGAGCTGAGGACACTGCCGTCTATTATTG) (SEQ ID NO:215) e o iniciador reverso foi S1090 (GAGGAGACGGTGACTAGTGTTCCTTGACCCCA) (SEQ ID NO:216). Os ADNs sintetizados resultantes foram, então, foram, então, purificados através de eletroforese em gel (GENEray Gel Extraction kit), digeridos com AflII e SpeI (Thermo Scientific), e, subsequentemente clonados no vetor de filtro FTV012 digerido com as mesmas duas enzimas de restrição. A mistura de ligação foi transformada em células DH10B por eletroporação, e o número de colônias que excede 10 vezes a diversidade calculada foi coletado para preparação de plasmídeos. Os plasmídeos purificados constituíram a biblioteca VH-vr3

[179] Para montar a biblioteca VH de comprimento total, a mistura de plasmídeos de biblioteca VH-vr3 foi digerida com AflII e SpeI (NEB), e os fragmentos que codificam vr3 foram purificados através de eletroforese em gel (GENEray Gel Extraction kit), e clonados na mistura de plasmídeos de biblioteca VH-vr12 digerida com as mesmas duas enzimas de restrição. Os produtos de ligação foram dessalinizados (QIAquick® PCR Purification Kit (QIAGEN)) antes que a amplificação por círculo rolante (RCA) seja realizada. A RCA foi realizada da seguinte forma: 40 ng de produtos de ligação foram misturados com 10 µl 10x de NEBuffer 4, 50 µl de 100 µM pd(N)8, e água (até 88,5 µl), aquecidos a 95°C por três minutos, e hibridizados por 65 ciclos (30 segundos cada ciclo) com cada ciclo diminuindo em 1°C. As reações hibridizadas foram incubadas de um dia para o outro a 30°C após a adição de 10 µl de mistura dNTP 10 mM, 1 µl de 100 x de BSA e 0,5 µl de ADN polimerase Phi29. Os produtos de RCA foram primeiro digeridos com NotI, fragmentos de ADN foram purificados (QIAquick® PCR Purification Kit), e adicionalmente digeridos com XhoI. Os produtos digeridos foram então ligados com AND ligase T4 DNA (Thermo Scientific). Após a purificação através de precipitação de etanol, os produtos de ligação foram transformados em células DH10B por eletroporação. Os plasmídeos purificados constituíram a biblioteca VH-vr123. Estes construtos compartilharam, cada um, as mesmas regiões de framework, a saber FW-H1 (SEQ ID NO:165), FW-H2 (SEQ ID NO:166), FW-H3 (SEQ ID NO:167) e FW-H4 (SEQ ID NO:168).

[180] As misturas de plasmídeos mencionadas acima para as duas bibliotecas de cadeia pesada foram digeridas com PvuI e Acc65I, e ligadas ao vetor de fagomídeo Fad40 que também foi digerido com as mesmas duas enzimas de restrição. As misturas de ligação foram transformadas em células DH10B, as bibliotecas resultantes foram purificadas, quantificadas e armazenadas para a montagem da biblioteca de fagomídeos completa.

CONSTRUÇÃO DA BIBLIOTECA VL

[181] Para começar a construção das bibliotecas de cadeia leve, 18 grupos de oligos degenerados e 5 oligos definidos foram projetados para a região variável VL_vr1 e VL_vr2, respectivamente. Eles foram convertidos em ADN de fita dupla através do seguinte protocolo: 0,75 µl de oligos modelo 0,2 µM foram misturados com 10 µl 5x de tampão PrimeSTAR, 4 µl de mistura dNTP, 1 µl de 100 µM de iniciador direto, 1 µl de 100 µM de iniciador reverso, 0,5 µl de ADN polimerase PrimeSTAR HS (2,5 U/ µl) e 33 µl de água. As soluções PCR foram preaquecidas a 96°C por 5 minutos, então 14 ciclos (96°C por 15 segundos, 60°C por 15 segundos, 72°C por seis segundos) foram realizados, seguido de extensão a 72°C por três minutos. As VLs_vr1 foram amplificadas com o uso do par de iniciadores F_2898 (TACTTATGTAGGCGATCGGGTCACCATCACCTGC) (SEQ ID NO:217) e R_2898 (CGGAGCTTTTCCTGGTTTCTGTTGATAC) (SEQ ID NO:218), enquanto as VLa_vr2 foram amplificadas com o uso do par de iniciadores F_2013 (GAAACCAGGAAAAGCTCCGAAG) (SEQ ID NO:219) e R_2013 (CGTCCCGGAACCGGATCCAGAGAAGCGAG) (SEQ ID NO:220).

[182] As VLs_vr1 e VLs_vr2 de fita dupla foram reunidas através de sequências sobrepostas em suas extremidades 5' ou 3'. O protocolo usado foi da seguinte forma: 20 ng de modelos de VL_vr1 e 20 ng de VL_vr2 foram misturados com 10 µl 5x de tampão PrimeSTAR, 4 µl de mistura dNTP, 1 µl de 100 µM de iniciador F_2898, 1 µl de 100 µM de iniciador R_2013, 0,5 µl de AND polimerase PrimeSTAR HS (2,5 U/ µl), e água (até 50 µl), e as misturas foram preaquecidas a 96°C por 5 minutos, então 14 ciclos (96°C por 15 segundos, 60°C por 15 segundos, 72°C por 10 segundos) foram realizados, seguido de extensão a 72°C por três minutos. Estes fragmentos PCR foram, então, foram, então, purificados através de eletroforese em gel (GENEray Gel Extraction kit), digeridos com PvuI e BamHI (Thermo Scientific) e, subsequentemente clonados

num vetor de filtro FTV015 digerido com as mesmas duas enzimas. A mistura de ligação foi transformada em células DH10B por eletroporação, e o número de colônias que excede 10 vezes a diversidade calculada foi coletado para preparação de plasmídeos. Os plasmídeos purificados constituíram a biblioteca VL-vr12

[183] 22 grupos de oligos degenerados que codificam VL_vr3 foram projetados, sintetizados e convertidos no ADN de fita dupla através do seguinte protocolo: 0,75 µl de oligos modelos 0,2 µM foram misturados com 10 µl 5x de tampão PrimeSTAR, 4 µl de mistura dNTP, 1 µl de 100 µM de iniciador direto F2929 (ACCATCAGCAGTCTGCAGCCGGAAGACTTCGCAAC) (SEQ ID NO:221), 1 µl de 100 µM de iniciador reverso R2929 (GATCTCCACCTTGGTACCCTGTCCGAA) (SEQ ID NO:222), 0,5 µl de ADN Polimerase PrimeSTAR HS (2,5 U/ µl) e 33 µl de água. As soluções PCR foram preaquecidas a 96°C por 5 minutos, então 14 ciclos (96°C por 15 segundos, 60°C por 15 segundos, 72°C por seis segundos) foram realizados, seguido de extensão a 72°C por três minutos. Os ADNs de fita dupla que codificam a VL_vr3 foram, então, purificados através de eletroforese em gel (GENEray Gel Extraction kit), digeridos com PstI e Acc65I (Thermo Scientific) e, subsequentemente clonados no vetor de filtro FTV013 digerido com as mesmas duas enzimas de restrição. A mistura de ligação foi transformada em células DH10B por eletroporação, e o número de colônias que excede 10 vezes a diversidade calculada foi coletado para preparação de plasmídeos. Os plasmídeos purificados constituíram a biblioteca VL-vr3

[184] Para montar a biblioteca VL de comprimento total, a mistura de plasmídeos de biblioteca VL-vr3 foi digerida com PstI e Acc65I (NEB), e os fragmentos que codificam vr3 foram purificados através de eletroforese em gel (GENEray Gel Extraction kit), e subsequentemente clonados na mistura de plasmídeos de biblioteca VL-vr12 que foi digerida com as mesmas duas enzimas

de restrição. Os produtos de ligação foram transformados em células DH10B por eletroporação, e o número de colônias que excede 10 vezes a diversidade calculada foi coletado para preparação de plasmídeos. Os plasmídeos purificados constituíram a biblioteca VL-vr123. Os insertos vr123 a partir dos plasmídeos de biblioteca VL-vr123 foram, então, foram, então, movidos para o vetor de fagomídeo Fad40, com o uso das enzimas de restrição PvuI e Acc65I. O tamanho da biblioteca contendo Fad40-vr123 atingiu $4*10^7$.

CONSTRUÇÃO DA BIBLIOTECA DINÂMICA COMPLETA

[185] A biblioteca dinâmica era composta da biblioteca de cadeia pesada derivada da biblioteca VH-vr123 e da biblioteca de cadeia leve derivada da biblioteca Fad40-vr123. Tanto os plasmídeos de biblioteca VH-vr123 como os plasmídeos de biblioteca Fad40-vr123 foram digeridos com BspEI e SpeI (Thermo Scientific). Os fragmentos de ADN que codificam a cadeia pesada derivada da biblioteca VH-vr123 foram clonados nas cadeias principais de vetor derivadas da biblioteca Fad40-vr123. Os produtos de ligação foram dessalinizados (QIAquick® PCR Purification Kit (QIAGEN)) antes da amplificação por círculo rolante (RCA). A RCA foi realizada da seguinte forma: 40 ng de produtos de ligação foram misturados com 10 µl 10x de NEBuffer 4, 50 µl de 100 µM pd(N)8, e água (até 88,5 µl), aquecidos a 95°C por três minutos, e hibridizados por 65 ciclos (30 segundos cada ciclo) com cada ciclo diminuindo em 1°C. As reações hibridizadas foram incubadas de um dia para o outro a 30°C após a adição de 10 µl de mistura dNTP 10 mM, 1 µl de 100 x de BSA e 0,5 µl de ADN polimerase Phi29. Os produtos de RCA foram primeiro digeridos com NotI, fragmentos de ADN foram purificados (QIAquick® PCR Purification Kit), e adicionalmente digeridos com Acc65I. Os produtos digeridos foram então ligados com AND ligase T4 DNA (Thermo Scientific). Após a purificação através de precipitação de etanol, os produtos de ligação foram transformados em células ER2738 por eletroporação. Um número total de $1,4*10^{10}$ colônias foi coletado

das placas (2xYT, 1% de glicose, 100 µg/ml de ampicilina) para produzir a biblioteca DPL6.

EXEMPLO 3: TRIAGEM DAS BIBLIOTECAS DE CADEIA PESADA COMUNS PARA ISOLAR ANTICORPOS DE INTERESSE

PREPARAÇÃO DE PARTÍCULAS DE FAGOMÍDEOS DE BIBLIOTECA DINÂMICA

[186] Para preparar as partículas de fagomídeos de biblioteca para panning de antígeno, 5,0 litros de células ER2738 que abrigam a biblioteca dinâmica (descritas no Exemplo 2 acima) foram inoculadas em meio contendo 2xYT, 2% de glicose, 100 µg/ml de ampicilina e 12,5 µg/ml de tetraciclina numa OD_{600} inicial de 0,1. As culturas foram desenvolvidas a 37°C, agitadas a 250 rpm, até elas alcançarem a OD_{600} de 0,6 a 0,8. As células foram, então, foram, então, infectadas com fagos auxiliares M13KO7 numa multiplicidade de infecções (MOI) de 10 por 30 minutos a 37°C. As células ER2738 infectadas foram cultivadas de um dia para o outro a 22°C em 3,2 litros de meio contendo 2xYT, 100 µg/ml de ampicilina e 50 µg/ml de canamicina. Os sobrenadantes de cultura foram, então, foram, então, colhidos por centrifugação a 10000 rpm por 15 minutos, e filtrados através de um filtro de baixa ligação de 0,45 µm (Corning). As partículas de fagomídeo foram, então, precipitadas a partir do sobrenadante filtrado com o uso de PEG/NaCl e ressuspensas em PBS. Uma rodada adicional de precipitação de PEG/NaCl, seguida de ressuspensão em PBS, foi conduzida Títulos de fagos foram determinados por medição de OD_{268} (supondo que 1 unidade em OD_{268} seja aproximadamente $1*10^{13}$ partículas de fagos/ml) e confirmados por ensaio de placa. As partículas de fagomídeos de biblioteca foram foram armazenadas em glicerol a 20% a -80°C.

PANNING DE BIBLIOTECA DE FAGOS

[187] As proteínas de antígeno a uma concentração de 1 a 30 µg/ml foram revestidas em tiras Maxisorp (Thermo Scientific, nº Cat. 446469) de um dia para o outro a 4°C. Múltiplos poços de antígenos foram preparados para

cada biblioteca. Os poços revestidos foram bloqueados primeiro com 5% de leite em PBS por 1 a 2 horas à temperatura ambiente e lavados com PBS. Então1,100 µl/poço de solução de partículas de fagomídeos (tipicamente 1 a $5*10^{12}$ fagos em 2% de leite-PBS) foram adicionados em 4 poços paralelos e incubados por 1 a 2 horas. Os foram, então, poços foram, então, lavados diversas vezes com PBS com concentrações crescentes de Tween 20 (de 0,1% a 0,3%) e, finalmente com PBS sozinho. As partículas de fagomídeos ligadas foram eluídas a partir de poços com 100 µl de glicina-HCl 0,2 M por 10 minutos à temperatura ambiente. Os fagos eluídos foram imediatamente neutralizados com 18 µl de Tris-HCl 1M (pH 9,1)

[188] Alternativamente, o panning de biblioteca de fagomídeos foi realizado com o uso de Dynabeads (M280, Streptavidin, Invitrogen, nº Cat. 60210) através de KingFisher (Thermo Scientific) de acordo com as instruções do fabricante. 300 µl de Dynabeads foram lavados com PBS e incubados com Fc anti-humano biotinilado por 20 minutos à temperatura ambiente. As microesferas foram, então, bloqueadas com BSA a 5% em PBS por uma hora à temperatura ambiente. Os antígenos de fusão Fc (70-100 pmols) foram capturados por uma incubação de uma hora à temperatura ambiente. As microesferas foram, então, foram, então, lavadas uma vez com PBS, e incubadas com 1 ml de solução de biblioteca de fagos (tipicamente $5*10^{12}$ a $1*10^{13}$ partículas de fagos em BSA-PBS a 5%) por 1 a 2 horas. As microesferas foram, então, foram, então, lavadas diversas vezes com PBS/Tween (0,1% a 0,3%) e PBS, e os fagos ligados foram eluídos a partir das microesferas com 100 µl de glicina-HCl 0,2 M por 10 minutos à temperatura ambiente. Os fagos eluídos foram imediatamente neutralizados com 18 µl de Tris-HCl 1M (pH 9,1). Um total de três ou quatro rodadas de panning foram conduzidas contra cada um dos antígenos, e um excesso de mais de 10 vezes de Fc humano purificado foi incluído para reduzir a ligação de fundo.

[189] Para alguns dos antígenos testados, 2 ml de antígenos (10 a 30 µg/ml) foram usados para revestir tubos imunes de um dia para o outro a 4°C. O volume de bloqueio, lavagem e eluição de soluções foi consequentemente aumentado.

AMPLIFICAÇÃO DE FAGO ENRIQUECIDO

[190] O grupamento de fagos enriquecidos eluídos foi adicionalmente amplificado da seguinte forma: Células ER2738 foram infectadas com as partículas de fagomídeos eluídas a 37°C por 30 minutos. As células infectadas foram, então, foram, então, plaqueadas em placas de ágar 2xYT com glicose a 2%, 100 µg/ml de ampicilina e 12,5 µg/ml de tetraciclina. As colônias foram, então, foram, então, colhidas a partir de placas, cultivadas em 100 ml de glicose a 2%, 100 µg/ml de ampicilina e 12,5 µg/ml de tetraciclina, e infectadas com fago auxiliar M13KO7. Os fagos amplificados foram purificados e quantificados pelos processos descritos acima. Geralmente, os fagos eluídos após a rodada final de panning foram usados para infectar células ER2738, e as colônias ER2738 resultantes foram selecionadas para ensaios de triagem ELISA de sobrenadante.

ENSAIO ELISA EM SANDUÍCHE DE SOBRENADANTE

[191] Um ensaio Elisa em sanduíche sensível foi desenvolvido para medir os Fabs presentes em sobrenadante bacteriano. Microplacas foram revestidas com IgG policlonal anti-humana (específica de Fab) (Sigma I5260) para capturar Fabs presentes no sobrenadante bacteriano e, então, Fc anti-humano de cabra marcado com HRP foi usado para detectar a quantidade de Fabs capturados. A A_{450} de cada poço foi medida para determinar a atividade de ligação Fab. Os hits primários foram definidos como aqueles cujos sinais ELISA foram pelo menos duas vezes aqueles do fundo, e foram adicionalmente caracterizados no exemplo a seguir (Exemplo 4).

[192] Doze alvos humanos (TAGT-1, TAGT-2, TAGT-3, TAGT-4,

TAGT-5, TAGT-6, TAGT-7, TAGT-8H, TAGT-9, TAGT-10H, TAGT-11 e TAGT-12), c (TAGT-8M e TAGT-10M), foram analisados com as bibliotecas construídas. Com estes 14 antígenos, um total de 690 hits positivos exclusivos com alta afinidade foram identificados. A maioria dos grupos variantes (**Tabela 2**) poderia formar anticorpos que se ligam a diferentes antígenos alvo, ou eram reativos de modo cruzado entre duas espécies (por exemplo, TAGT-8H e TAGT-8M ligados). Os grupos variantes de ligantes confirmados eram subconjuntos dos grupos variantes projetados mostrados na **Tabela 2**. A maioria das variantes projetadas também foi encontrada nos ligantes confirmados (**Tabela 3**). (Consulte as fórmulas projetadas da **Tabela 2** versus as fórmulas dos hits positivos da **Tabela 3**).

TABELA 3: FÓRMULAS PARA SEQUÊNCIAS VARIANTES PROJETADAS HVR-H1 E HVR-H2 A PARTIR DE HITS POSITIVOS

Grupo Variante	Fórmula de Sequência de Aminoácidos	Identidade de Resíduo X_1	Identidade de Resíduo X_2	Identidade de Resíduo X_3	Identidade de Resíduo X_4	Identidade de Resíduo X_5	Identidade de Resíduo X_6
HVR-H1_1 (SEQ ID NO: 198)	X1TFX2X3YX4IHWV	F, Y	S, T	D, G, N, S	A, G, W	n/a	n/a
HVR-H1_2 (SEQ ID NO: 199)	YSIX1SGX2X3WX4WI	S, T	H, Y	H, Y	A, D, G, N, S, T	n/a	n/a
HVR-H1_3 (SEQ ID NO: 200)	FSLSTX1GVX2VX3WI	G, S	A, G	A, G, S, T	n/a	n/a	n/a
HVR-H2_1 (SEQ ID NO: 201)	LAX1IX2WX3X4DKX5YSX6SLKSRL	L, R	D, Y	A, D, S, Y	D, G	R, S, Y	P, T
HVR-H2_2 (SEQ ID NO: 208)	IGX1IX2X3SGSTYYSPSLKSRV	A, D, E	S, Y	H, Y	n/a	n/a	n/a
HVR-H2_3 (SEQ ID NO: 209)	IGX1IYX2SGX3TX4YNPSLKSRV	D, E, S	H, Y	N, S	N, Y	n/a	n/a
HVR-H2_4 (SEQ ID NO: 204)	VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF	A, G, S, V, Y	A, D, S, Y	D, G, S	S, T	n/a	n/a
HVR-H2_5 (SEQ ID NO: 205)	IGX1INPNX2GX3TX4YAQKFQGRV	I, R, W	F, R	D, G, S	K, N	n/a	n/a
HVR-H2_6 (SEQ ID NO: 206)	IGX1IX2PSX3GX4TX5YAQKFQGRV	I, R, W	S, Y	G, S	D, G, S	K, N	n/a
HVR-H2_7 (SEQ ID NO: 210)	VGRIX1SKX2X3GX4TTEYAAX5VKGRF	K, R	A, T	D, Y	G, Y	P, S	n/a

n/a, não aplicável.

EXEMPLO 4: CARACTERIZAÇÃO DE ANTICORPOS IN VITRO

[193] Os Fabs que correspondem aos hits primários identificados no Exemplo 3 acima, que foram marcados em seu C-terminal do domínio CH1 com uma etiqueta His6, foram superexpressos em *E. coli,* e foram purificados através de resina Ni-NTA (Thermo Fisher Scientific) de acordo com as instruções do fabricante. Suas afinidades foram medidas pelo Sistema ForteBio Octet RED96. Resumidamente, os sensores AHC (biossensores de imersão e leitura por captura de IgG-Fc anti-humano) foram usados para capturar proteína de fusão Fc-His de antígeno (Sino Biological nº 10039-H03H), e imersos em poços contendo Fabs purificados que foram diluídos a 5 a 10 µg/ml com tampão cinético (Consulte, também, ForteBio, *Anti-human IgG Capture (AHC) Biosensors*, Inserto de Produto 41-0072-PD (2008); Yang *et al.* (2016), Anal. Biochem. 508:78-96). Os dados ForteBio adquiridos foram processados com software de Aquisição de Dados 7.1, e dados cinéticos foram adaptados a um modelo de ligação Langmuir 1:1. As temperaturas de fusão Fab foram medidas por ensaio de Fluorimetria de Varredura Diferencial (DSF). Resumidamente, o monitoramento de temperatura e fluorescência foi feito com o uso de uma máquina qPCR (PCR em tempo real). SYPRO® Orange foi diluído a partir de um estoque de 5000x 50 vezes a 100x com tampões PBS; 16 µl de cada Fab (~0,5 mg/ml) foram adicionados a cada poço numa microplaca de 96 poços e misturados com 4 µl de 100x de SYPRO® Orange. Um Sistema LightCycler®480 foi usado para medir a intensidade de fluorescência. O comprimento de onda de excitação foi ajustado em 483 nm, e o comprimento de onda de emissão foi ajustado em 568 nm. A temperatura foi aumentada de 25°C para 90°C num incremento de 1,2 a 1,3°C por minuto, e um tempo de equilíbrio de 15 segundos em cada temperatura de medição foi aplicado. Os dados foram analisados com o uso do Software LightCycler®480. O ponto médio de exposição hidrofóbica, Tm, foi definido como a temperatura que corresponde ao valor máximo do

primeiro derivado da primeira transição de fluorescência. (Consulte, também, Lavinder *et al*. (2009), J. Am. Chem. Soc.131: 3794-3795; Ericsson *et al.* (2006), Analytical Biochemistry 357: 289-298; Phillips e Hernandez de la Pena (2011), Current Protocols in Mol. Biol. 94: 10.28.1-10.28.15).

[194] Os 12 antígenos alvo humanos (TAGT-1, TAGT-2, TAGT-3, TAGT-4, TAGT-5, TAGT-6, TAGT-7, TAGT-8H, TAGT-9, TAGT-10H, TAGT-11 e TAGT-12) eram proteínas não relacionadas que compartilham a identidade de sequência menor que 26%. A identidade de sequência entre antígeno humano TAGT-8H e antígeno de camundongo TAGT-8M foi de 70%, enquanto a identidade de sequência entre antígeno humano TAGT-10H e antígeno de camundongo TAGT-10M foi de 60%. Múltiplos anticorpos que direcionam 14 antígenos diferentes com alta afinidade poderiam ser identificados de maneira bem-sucedida e selecionados a partir das bibliotecas dinâmicas. As afinidades da maioria dos ligantes se situavam na faixa nanomolar, e algumas ainda alcançaram a faixa subnanomolar (**Figura 2A**). Além disto, os ligantes confirmados demonstraram boa estabilidade, com faixas Tm mostradas na Figura **2B.**

EXEMPLO 5: APLICAÇÃO DAS BIBLIOTECAS DE CADEIA PESADA DINÂMICAS

[195] Para examinar adicionalmente a robustez e flexibilidade das bibliotecas de cadeia pesada, as bibliotecas foram analisadas contra os 14 antígenos alvo descritos no Exemplo 4 acima emparelhando-se as cadeias pesadas com diferentes bibliotecas de cadeia leve que têm uma diversidade que varia de 10^7 a 280, e por todo o caminho a uma única cadeia leve (isto é, uma cadeia leve comum). O limite do projeto de diversidade tanto nas bibliotecas de cadeia pesada como leve foi explorado cortando-se o tamanho físico de seus respectivos parceiros de emparelhamento (por exemplo, bibliotecas de cadeia leve com uma diversidade na faixa de 10^7 a 280, 20, e a uma única cadeia leve) enquanto explora a flexibilidade e/ou a diversidade dinâmica da própria cadeia

leve. A capacidade destas bibliotecas de cadeia leve dinâmicas no emparelhamento com as bibliotecas de cadeia pesada dinâmicas forneceu um forte racional para o projeto de biblioteca ao gerar e modificar geneticamente os diversos hits/leads de anticorpo contra antígenos alvo conhecidos e desafiadores. Hits positivos que têm alta afinidade foram identificados a partir de cada biblioteca testada, e um total de 690 hits positivos exclusivos foram medidos e confirmados com dados de afinidade (**Tabela 4**). Sua capacidade para ligar diferentes alvos, assim como sua variação de epítopo (incluindo, porém sem limitação, as diferenças finas no reconhecimento de epítopo entre duas espécies, conforme mostrado pela reatividade de espécie cruzada com alvos humanos e murinos com identidade de sequência de aproximadamente 60%) foram examinadas. Hits positivos que usam cada combinação de HVR-H1_1, HVR-H1_2 ou HVRH-1_3, e HVR-H2_1, HVR-H2_2 ou HVRH-2_3, HVR-H2_4, HVR-H_5, HVRH-2_6 ou HVR-H2_7 foram observados. Estes resultados indicam a potência e o potencial de uso destas unidades de região hipervariável dinâmicas para produzir bibliotecas de anticorpo e proteína que reconhecem uma ampla faixa de alvos para reagentes terapêuticos, de diagnóstico e/ou pesquisa quando eles são enxertados ou projetados nos arcabouços de anticorpo (e/ou proteína alternativa). A natureza dinâmica destas unidades de região hipervariável de cadeia pesada no projeto e construção de arcabouços de anticorpo (e/ou não anticorpo), quando emparelhados com bibliotecas de cadeia leve que têm uma ampla diversidade (por exemplo, na faixa de 10^7 a 280, abaixo de uma única sequência exclusiva), é uma forte validação do conceito de projeto de anticorpo dinâmico para criar reagentes de ligação inovadores úteis em ambientes terapêuticos, de diagnóstico e/ou pesquisa.

TABELA 4: DADOS DE AFINIDADE PARA HITS CONFIRMADOS

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
HVR-H1_1 e HVR-H2_6	3757	TAGT-6	1,84E-08
	3762	TAGT-6	3,04E-08

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	3780	TAGT-8	1,47E-09
	3865	TAGT-11	9,48E-09
	3869	TAGT-11	2,35E-08
	3898	TAGT-11	1,83E-08
	4030	TAGT-8	4,90E-09
	4033	TAGT-8	8,75E-10
	4043	TAGT-8	2,69E-09
	4050	TAGT-10	1,65E-08
	4084	TAGT-8	2,94E-09
	4101	TAGT-8	2,12E-09
	4103	TAGT-8	3,59E-10
	4163	TAGT-8	1,37E-08
	4614	TAGT-8	3,53E-10
	4615	TAGT-8	2,28E-10
	4617	TAGT-8	2,88E-10
	4618	TAGT-8	1,08E-09
	4620	TAGT-8	3,48E-10
	4622	TAGT-8	2,74E-10
	4623	TAGT-8	4,85E-10
	4624	TAGT-8	1,00E-12
	4625	TAGT-8	4,02E-10
	4627	TAGT-8	1,82E-10
	4630	TAGT-8	2,67E-10
	4631	TAGT-8	1,83E-10
	4633	TAGT-8	3,22E-10
	4634	TAGT-8	2,07E-10
	4638	TAGT-8	3,14E-10
	4642	TAGT-8	1,89E-10
	4644	TAGT-8	2,48E-10
	4645	TAGT-8	2,96E-10
	4650	TAGT-8	3,57E-10
	4651	TAGT-8	3,01E-10
	4652	TAGT-8	2,94E-10

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	4653	TAGT-8	3,27E-10
	4654	TAGT-8	2,32E-10
	4658	TAGT-8	1,42E-10
	4659	TAGT-8	2,12E-10
	4661	TAGT-8	1,62E-09
	4662	TAGT-8	8,98E-10
	4665	TAGT-8	3,69E-10
	4666	TAGT-8	1,17E-09
	4668	TAGT-8	5,79E-10
	4670	TAGT-8	8,21E-10
	4673	TAGT-8	3,23E-10
	4674	TAGT-8	5,02E-10
	4675	TAGT-8	1,00E-12
	4676	TAGT-8	1,62E-10
	4678	TAGT-8	5,98E-10
	4681	TAGT-8	5,43E-10
	4683	TAGT-8	8,97E-10
	4684	TAGT-8	6,69E-10
	4685	TAGT-8	4,78E-10
	4686	TAGT-8	4,78E-10
	4687	TAGT-8	4,08E-10
	4689	TAGT-8	1,63E-10
	4690	TAGT-8	4,67E-10
	4792	TAGT-10	7,39E-09
	5103	TAGT-10	2,67E-09
	5149	TAGT-11	2,91E-09
	5159	TAGT-11	4,09E-09
	5160	TAGT-11	8,07E-09
	5162	TAGT-11	9,87E-09
	5163	TAGT-11	1,71E-08
	5165	TAGT-11	4,06E-09
	5709	TAGT-11	1,93E-08
	5740	TAGT-11	7,26E-09

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	5752	TAGT-11	6,33E-09
	5935	TAGT-12	8,78E-09
	5970	TAGT-12	1,35E-08
	5994	TAGT-12	1,58E-08
	5997	TAGT-12	8,51E-09
	6008	TAGT-12	5,10E-08
	6032	TAGT-2	1,63E-08
	6531	TAGT-3	1,08E-08
	7030	TAGT-8	3,47E-08
	7035	TAGT-8	3,04E-09
	7038	TAGT-8	2,33E-08
	7043	TAGT-8	1,34E-08
	7044	TAGT-8	1,12E-09
	7045	TAGT-8	1,11E-09
	7055	TAGT-8	7,57E-10
	7213	TAGT-12	8,87E-09
	7215	TAGT-12	1,61E-08
	7222	TAGT-12	1,26E-09
	7231	TAGT-12	3,38E-09
	7232	TAGT-12	8,06E-09
	7243	TAGT-12	4,95E-09
	7357	TAGT-3	6,14E-08
	BH3002	TAGT-8	2,51E-10
	BH3004	TAGT-8	3,00E-10
	BH3005	TAGT-8	3,46E-10
	BH3006	TAGT-8	1,94E-10
HVR-H1_1 e HVR-H2_5	4025	TAGT-8	2,89E-09
	4031	TAGT-8	1,06E-09
	4054	TAGT-10	1,58E-08
	4055	TAGT-10	1,07E-08
	4060	TAGT-10	1,10E-08
	4061	TAGT-10	3,42E-08
	4065	TAGT-10	4,31E-08

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	4066	TAGT-10	4,76E-08
	4181	TAGT-10	4,27E-08
	4182	TAGT-10	4,24E-09
	4693	TAGT-10	4,87E-10
	4696	TAGT-10	4,58E-10
	4697	TAGT-10	6,21E-10
	4698	TAGT-10	5,70E-10
	4700	TAGT-10	2,62E-10
	4701	TAGT-10	5,60E-10
	4702	TAGT-10	5,02E-10
	4703	TAGT-10	2,85E-10
	4704	TAGT-10	6,65E-10
	4705	TAGT-10	3,02E-10
	4706	TAGT-10	2,50E-10
	4707	TAGT-10	4,29E-10
	4708	TAGT-10	5,29E-10
	4710	TAGT-10	6,26E-10
	4714	TAGT-10	4,46E-10
	4717	TAGT-10	4,61E-10
	4718	TAGT-10	5,32E-10
	4722	TAGT-10	7,46E-10
	4725	TAGT-10	4,84E-10
	4729	TAGT-10	8,80E-10
	4731	TAGT-10	4,67E-10
	4732	TAGT-10	3,33E-10
	4738	TAGT-10	5,34E-10
	4741	TAGT-10	1,66E-09
	4743	TAGT-10	7,40E-09
	4744	TAGT-10	3,73E-10
	4748	TAGT-10	3,92E-10
	4749	TAGT-10	2,55E-10
	4750	TAGT-10	7,86E-10
	4752	TAGT-10	3,34E-09

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	4753	TAGT-10	3,43E-10
	4759	TAGT-10	6,59E-10
	4766	TAGT-10	4,09E-10
	4788	TAGT-10	2,88E-10
	4794	TAGT-10	5,56E-10
	4798	TAGT-10	4,35E-09
	4803	TAGT-10	1,88E-10
	4805	TAGT-10	4,26E-10
	4808	TAGT-10	8,28E-10
	4909	TAGT-10	2,90E-10
	5126	TAGT-8	9,54E-09
	5129	TAGT-8	1,12E-09
	5132	TAGT-8	3,06E-09
	5145	TAGT-8	7,00E-09
	5295	TAGT-9	2,21E-09
	6179	TAGT-10	1,99E-09
	6180	TAGT-10	6,11E-09
	6183	TAGT-10	2,70E-09
	6184	TAGT-10	<1,0E-12
	6185	TAGT-10	1,57E-09
	6187	TAGT-10	2,74E-08
	6188	TAGT-10	8,76E-09
	6189	TAGT-10	2,38E-10
	6190	TAGT-10	2,55E-09
	6191	TAGT-10	6,58E-11
	6193	TAGT-10	3,18E-09
	6194	TAGT-10	2,49E-10
	6195	TAGT-10	4,30E-09
	6196	TAGT-10	<1,0E-12
	6197	TAGT-10	8,56E-09
	6198	TAGT-10	2,85E-09
	6202	TAGT-10	1,03E-09
	6203	TAGT-10	1,05E-08

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	6204	TAGT-10	6,46E-09
	6206	TAGT-10	3,44E-09
	6208	TAGT-10	3,50E-09
	6209	TAGT-10	3,35E-09
	6210	TAGT-10	5,17E-10
	6212	TAGT-10	2,25E-09
	6214	TAGT-10	1,51E-09
	6216	TAGT-10	6,58E-10
	6217	TAGT-10	4,99E-09
	6219	TAGT-10	3,15E-09
	6220	TAGT-10	3,45E-09
	6539	TAGT-4	3,45E-09
	7025	TAGT-8	4,87E-08
	7036	TAGT-8	1,59E-08
	7037	TAGT-8	2,10E-08
	7047	TAGT-8	2,15E-08
	7066	TAGT-8	1,80E-08
	7067	TAGT-8	3,41E-08
	7068	TAGT-8	1,11E-08
	7073	TAGT-8	3,19E-09
HVR-H1_3 e HVR-H2_4	4074	TAGT-6	1,95E-08
	4131	TAGT-6	<1,0E-12
	4132	TAGT-6	<1,0E-12
	4200	TAGT-6	5,68E-08
	4216	TAGT-6	2,59E-08
	4878	TAGT-12	4,07E-09
	5291	TAGT-1	6,57E-09
	5312	TAGT-6	4,50E-07
	5326	TAGT-6	7,84E-07
	5345	TAGT-6	1,02E-08
	5346	TAGT-6	1,61E-08
	5347	TAGT-6	1,21E-08
	5348	TAGT-6	1,02E-08

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	5355	TAGT-6	8,71E-10
	5364	TAGT-6	7,26E-09
	5367	TAGT-6	1,49E-08
	5371	TAGT-6	3,97E-09
	5405	TAGT-6	1,01E-08
	5415	TAGT-6	1,64E-08
	5417	TAGT-6	4,04E-08
	5418	TAGT-6	2,02E-08
	5905	TAGT-12	3,83E-08
	5910	TAGT-12	3,30E-08
	5911	TAGT-12	3,35E-08
	5912	TAGT-12	1,68E-08
	5914	TAGT-12	3,30E-08
	5915	TAGT-12	1,82E-08
	5918	TAGT-12	3,46E-08
	5919	TAGT-12	2,38E-08
	5920	TAGT-12	1,88E-08
	5922	TAGT-12	1,95E-08
	5923	TAGT-12	1,60E-08
	5927	TAGT-12	4,35E-08
	5929	TAGT-12	3,20E-08
	5961	TAGT-12	2,41E-08
	5962	TAGT-12	8,06E-08
	5963	TAGT-12	2,07E-08
	5964	TAGT-12	1,40E-08
	5974	TAGT-12	5,02E-08
	5976	TAGT-12	2,88E-08
	5977	TAGT-12	2,70E-08
	5978	TAGT-12	3,25E-08
	5996	TAGT-12	2,21E-08
	5999	TAGT-12	6,29E-08
	6000	TAGT-12	7,86E-08
	6004	TAGT-12	5,50E-08

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	6543	TAGT-3	6,78E-08
	7077	TAGT-6	1,88E-08
	7078	TAGT-6	2,52E-08
	7079	TAGT-6	2,99E-08
	7080	TAGT-6	2,44E-08
	7081	TAGT-6	4,31E-08
	7087	TAGT-6	6,96E-08
	7088	TAGT-6	4,36E-08
	7090	TAGT-6	5,55E-08
	7100	TAGT-6	3,50E-08
	7105	TAGT-6	3,33E-08
	7107	TAGT-6	1,22E-07
	7109	TAGT-6	3,20E-08
	7120	TAGT-6	3,45E-08
	7128	TAGT-6	3,97E-08
	7131	TAGT-6	3,04E-08
	7133	TAGT-6	4,03E-08
	7135	TAGT-6	3,17E-08
	7190	TAGT-6	1,03E-08
	7201	TAGT-6	3,26E-08
	7209	TAGT-12	9,36E-09
	7210	TAGT-12	9,85E-09
	7211	TAGT-12	1,26E-08
	7216	TAGT-12	1,88E-08
	7218	TAGT-12	1,49E-08
	7219	TAGT-12	1,44E-08
	7220	TAGT-12	9,12E-09
	7225	TAGT-12	9,53E-09
	7226	TAGT-12	7,57E-09
	7235	TAGT-12	2,18E-08
	7237	TAGT-12	2,13E-08
	7240	TAGT-12	1,17E-08
	7241	TAGT-12	6,43E-09

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	7242	TAGT-12	1,71E-08
	7245	TAGT-12	1,38E-08
	7246	TAGT-12	6,22E-09
	7247	TAGT-12	8,93E-09
	7251	TAGT-12	2,69E-08
	7252	TAGT-12	9,56E-09
	7253	TAGT-12	1,62E-08
	7255	TAGT-12	1,20E-08
	7256	TAGT-12	7,08E-09
	7257	TAGT-12	1,11E-08
	7420	TAGT-9	1,38E-08
	7425	TAGT-9	1,77E-08
HVR-H1_2 e HVR-H2_4	3761	TAGT-6	9,65E-08
	3763	TAGT-6	9,30E-09
	4029	TAGT-8	1,89E-09
	4034	TAGT-8	4,27E-09
	4045	TAGT-8	1,10E-09
	4073	TAGT-6	<1,0E-12
	4075	TAGT-6	<1,0E-12
	4076	TAGT-6	7,44E-09
	4077	TAGT-6	<1,0E-12
	4123	TAGT-6	5,98E-09
	4124	TAGT-6	4,43E-09
	4125	TAGT-6	<1,0E-12
	4126	TAGT-6	7,27E-09
	4127	TAGT-6	<1,0E-12
	4129	TAGT-6	<1,0E-12
	4133	TAGT-6	3,90E-10
	4135	TAGT-6	<1,0E-12
	4137	TAGT-6	<1,0E-12
	4140	TAGT-6	<1,0E-12
	4141	TAGT-6	<1,0E-12
	4201	TAGT-6	1,41E-08

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	4217	TAGT-6	9,67E-08
	4218	TAGT-6	2,85E-08
	4222	TAGT-6	5,55E-08
	4816	TAGT-12	5,32E-09
	4842	TAGT-12	4,01E-10
	4895	TAGT-7	6,20E-09
	4903	TAGT-12	1,91E-09
	5212	TAGT-1	9,19E-09
	5218	TAGT-1	6,04E-09
	5225	TAGT-1	3,10E-10
	5235	TAGT-1	1,41E-08
	5236	TAGT-1	1,49E-08
	5272	TAGT-1	2,49E-08
	5275	TAGT-1	9,65E-09
	5282	TAGT-1	1,07E-08
	5298	TAGT-6	3,41E-07
	5301	TAGT-6	2,61E-07
	5316	TAGT-6	1,14E-08
	5317	TAGT-6	3,34E-07
	5320	TAGT-6	6,13E-07
	5321	TAGT-6	7,16E-07
	5328	TAGT-6	3,42E-07
	5329	TAGT-6	2,84E-06
	5336	TAGT-6	6,04E-07
	5341	TAGT-6	2,93E-08
	5349	TAGT-6	6,20E-09
	5351	TAGT-6	7,29E-09
	5357	TAGT-6	7,14E-09
	5360	TAGT-6	2,41E-08
	5363	TAGT-6	9,87E-09
	5369	TAGT-6	2,05E-08
	5399	TAGT-9	3,62E-08
	5403	TAGT-6	8,26E-09

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	5408	TAGT-6	2,36E-08
	5409	TAGT-6	1,70E-08
	5411	TAGT-6	1,25E-08
	5416	TAGT-6	1,09E-08
	5420	TAGT-6	1,41E-08
	5431	TAGT-9	1,19E-08
	5437	TAGT-9	1,92E-08
	5694	TAGT-11	9,45E-09
	5716	TAGT-11	8,14E-09
	5732	TAGT-11	5,24E-09
	5906	TAGT-12	1,50E-08
	5926	TAGT-12	3,23E-08
	5933	TAGT-12	3,13E-08
	5983	TAGT-12	2,09E-08
	5992	TAGT-12	1,70E-08
	5993	TAGT-12	1,13E-08
	5995	TAGT-12	1,42E-08
	6473	TAGT-4	2,30E-08
	6555	TAGT-3	4,18E-08
	7097	TAGT-6	2,43E-08
	7183	TAGT-6	1,48E-08
	7262	TAGT-5	2,63E-09
	7264	TAGT-5	3,17E-09
	7312	TAGT-5	3,11E-09
	7315	TAGT-5	5,15E-09
	7426	TAGT-9	1,12E-08
	7427	TAGT-9	5,58E-09
HVR-H1_1 e HVR-H2_4	3760	TAGT-6	1,26E-08
	4048	TAGT-10	3,24E-09
	4049	TAGT-10	9,37E-09
	4051	TAGT-10	1,80E-08
	4056	TAGT-10	1,09E-08
	4058	TAGT-10	1,13E-08

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	4062	TAGT-10	2,11E-08
	4063	TAGT-10	1,90E-08
	4067	TAGT-10	1,97E-08
	4080	TAGT-6	<1,0E-12
	4130	TAGT-6	1,00E-09
	4138	TAGT-6	1,60E-08
	4139	TAGT-6	1,65E-09
	4723	TAGT-10	9,11E-10
	4733	TAGT-10	3,05E-10
	4734	TAGT-10	5,72E-10
	4767	TAGT-10	2,77E-10
	4771	TAGT-10	7,23E-10
	4797	TAGT-10	5,63E-10
	4807	TAGT-10	1,17E-09
	4829	TAGT-12	3,36E-09
	5194	TAGT-1	1,29E-08
	5200	TAGT-1	1,53E-08
	5210	TAGT-1	3,41E-09
	5297	TAGT-6	1,77E-06
	5300	TAGT-6	1,53E-08
	5315	TAGT-6	2,10E-06
	5353	TAGT-6	1,61E-08
	5354	TAGT-6	4,96E-09
	5438	TAGT-9	9,30E-09
	5510	TAGT-2	2,62E-09
	5513	TAGT-2	1,07E-09
	5526	TAGT-2	1,54E-09
	5528	TAGT-2	4,55E-09
	5532	TAGT-2	3,65E-09
	5553	TAGT-2	6,83E-09
	5554	TAGT-2	2,88E-09
	5557	TAGT-2	3,24E-09
	5558	TAGT-2	2,43E-09

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	5561	TAGT-2	1,64E-08
	5565	TAGT-2	3,02E-09
	5568	TAGT-2	1,14E-09
	5600	TAGT-2	5,33E-09
	5612	TAGT-2	7,85E-09
	5614	TAGT-2	5,29E-09
	5622	TAGT-2	3,06E-09
	5642	TAGT-2	3,84E-09
	5710	TAGT-11	1,01E-08
	5739	TAGT-11	1,29E-08
	5745	TAGT-11	1,06E-08
	5746	TAGT-11	5,00E-09
	5754	TAGT-11	9,52E-09
	6221	TAGT-10	6,92E-10
	6471	TAGT-4	3,05E-08
	6536	TAGT-4	2,03E-09
	6537	TAGT-4	1,85E-09
	6540	TAGT-4	8,08E-09
	7204	TAGT-5	2,33E-09
	7212	TAGT-12	1,70E-08
	7260	TAGT-5	2,30E-09
	7271	TAGT-5	3,13E-08
	7276	TAGT-5	1,02E-08
	7311	TAGT-5	9,20E-09
	7317	TAGT-5	2,02E-08
	7323	TAGT-5	3,23E-09
	7365	TAGT-5	1,82E-09
	7366	TAGT-5	3,76E-09
	7369	TAGT-5	2,46E-09
	7371	TAGT-5	2,31E-08
	7373	TAGT-5	5,13E-09
	7374	TAGT-5	1,97E-08
	7378	TAGT-5	5,66E-09

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	7411	TAGT-4	3,82E-08
	7415	TAGT-4	9,33E-08
	7418	TAGT-9	3,41E-08
	7419	TAGT-9	1,72E-08
	7429	TAGT-9	2,12E-08
	7431	TAGT-9	3,53E-08
HVR-H1_2 e HVR-H2_6	4027	TAGT-8	1,55E-09
	4027	TAGT-8M	3,81E-09
	4032	TAGT-8	5,11E-09
	4032	TAGT-8M	4,84E-09
	4038	TAGT-8	2,98E-09
	4204	TAGT-10	6,83E-09
	4204	TAGT-10M	6,89E-09
	4813	TAGT-12	2,45E-10
	4828	TAGT-12	1,10E-09
	4849	TAGT-12	8,40E-10
	4850	TAGT-12	1,23E-09
	4874	TAGT-12	4,19E-09
	4925	TAGT-7	1,32E-08
	4928	TAGT-7	3,26E-08
	5012	TAGT-8	1,76E-09
	5012	TAGT-8M	2,03E-09
	5014	TAGT-8	2,43E-09
	5014	TAGT-8M	3,87E-09
	5016	TAGT-8	3,56E-09
	5016	TAGT-8M	2,84E-09
	5020	TAGT-8	8,78E-10
	5020	TAGT-8M	7,00E-09
	5022	TAGT-8	3,68E-09
	5022	TAGT-8M	3,03E-09
	5023	TAGT-8	9,46E-10
	5023	TAGT-8M	5,77E-09
	5024	TAGT-8	4,52E-09

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	5024	TAGT-8M	3,48E-09
	5030	TAGT-8	7,03E-10
	5030	TAGT-8M	4,27E-09
	5037	TAGT-8	1,06E-09
	5037	TAGT-8M	4,36E-09
	5039	TAGT-8	4,30E-10
	5039	TAGT-8M	2,69E-09
	5040	TAGT-8	4,37E-10
	5040	TAGT-8M	3,13E-09
	5041	TAGT-8	1,68E-09
	5041	TAGT-8M	1,67E-09
	5045	TAGT-8	1,00E-09
	5045	TAGT-8M	3,91E-09
	5048	TAGT-8	5,10E-10
	5048	TAGT-8M	2,52E-09
	5066	TAGT-8	5,23E-09
	5066	TAGT-8M	9,99E-09
	5070	TAGT-8	1,34E-09
	5070	TAGT-8M	6,63E-09
	5074	TAGT-8	4,31E-09
	5074	TAGT-8M	2,98E-09
	5082	TAGT-8	4,79E-09
	5082	TAGT-8M	3,23E-09
	5113	TAGT-12	6,80E-09
	5114	TAGT-12	3,42E-08
	5116	TAGT-12	1,46E-08
	5119	TAGT-12	7,54E-09
	5121	TAGT-12	9,29E-09
	5123	TAGT-12	5,67E-09
	5125	TAGT-12	2,42E-08
	5128	TAGT-12	7,12E-09
	5138	TAGT-12	8,55E-09
	5273	TAGT-1	1,34E-08

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	5423	TAGT-9	4,90E-09
	5720	TAGT-11	1,93E-08
	5924	TAGT-12	5,95E-08
	5934	TAGT-12	1,66E-08
	6026	TAGT-2	2,95E-09
	6526	TAGT-4	1,16E-08
	7040	TAGT-8	2,72E-08
	7228	TAGT-12	7,62E-09
	7244	TAGT-12	1,05E-08
	7254	TAGT-12	1,07E-08
	7258	TAGT-12	9,72E-09
	7358	TAGT-3	5,15E-08
	7442	TAGT-9	6,83E-09
	7443	TAGT-9	1,27E-08
HVR-H1_2 e HVR-H2_1	4052	TAGT-10	9,73E-09
	4059	TAGT-10	3,30E-07
	5094	TAGT-10	4,34E-08
	5095	TAGT-10	1,27E-08
	5097	TAGT-10	1,27E-08
	5099	TAGT-10	4,20E-08
	5109	TAGT-10	2,59E-08
	5215	TAGT-1	6,64E-09
	5271	TAGT-1	1,24E-08
	5274	TAGT-1	2,52E-08
	5299	TAGT-6	1,37E-08
	5432	TAGT-9	4,83E-09
	5491	TAGT-11	1,43E-08
	5744	TAGT-11	1,14E-08
	5936	TAGT-10	1,75E-08
	6475	TAGT-4	7,22E-09
	7207	TAGT-5	4,99E-10
	7272	TAGT-5	3,49E-09
	7313	TAGT-5	5,69E-09

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	7388	TAGT-5	2,72E-09
	7389	TAGT-5	4,50E-09
	7395	TAGT-5	1,65E-08
	7421	TAGT-9	2,47E-08
	7440	TAGT-9	6,79E-09
	7513	TAGT-9	8,43E-09
HVR-H1_2 e HVR-H2_2	4812	TAGT-12	2,89E-09
	4815	TAGT-12	5,91E-09
	4817	TAGT-12	2,06E-09
	4818	TAGT-12	1,02E-09
	4836	TAGT-12	2,49E-09
	4841	TAGT-12	4,50E-10
	4846	TAGT-12	3,19E-09
	4852	TAGT-12	2,26E-09
	4860	TAGT-12	2,44E-09
	4876	TAGT-12	7,75E-09
	4880	TAGT-12	2,77E-09
	4897	TAGT-12	6,83E-10
	4901	TAGT-12	3,19E-09
	4904	TAGT-12	5,39E-09
	5115	TAGT-12	1,16E-08
	5220	TAGT-1	5,03E-09
	5404	TAGT-6	3,30E-09
	5421	TAGT-9	1,05E-08
	5422	TAGT-9	5,12E-09
	5584	TAGT-2	1,76E-09
	5658	TAGT-11	2,61E-10
	7273	TAGT-5	6,01E-09
	7316	TAGT-5	2,04E-08
	7394	TAGT-5	8,75E-09
HVR-H1_2 e HVR-H2_3	4037	TAGT-8	5,53E-09
	4041	TAGT-8	1,54E-09
	4180	TAGT-10	7,39E-08

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	4809	TAGT-12	3,69E-10
	4820	TAGT-12	3,96E-09
	4825	TAGT-12	6,05E-09
	4837	TAGT-12	5,36E-09
	4838	TAGT-12	2,52E-09
	4839	TAGT-12	6,16E-09
	4844	TAGT-12	6,95E-10
	4847	TAGT-12	3,64E-10
	4879	TAGT-12	3,13E-09
	4911	TAGT-7	1,50E-08
	5228	TAGT-1	3,06E-08
	5292	TAGT-1	1,57E-08
	5398	TAGT-9	1,97E-08
	7248	TAGT-12	1,28E-08
	7249	TAGT-12	5,36E-09
	7380	TAGT-5	1,24E-08
	7386	TAGT-5	1,32E-08
	7444	TAGT-9	5,53E-09
	7508	TAGT-9	1,36E-08
HVR-H1_1 e HVR-H2_1	4097	TAGT-8	6,24E-09
	5202	TAGT-1	1,50E-08
	5203	TAGT-1	1,31E-08
	5207	TAGT-1	7,44E-09
	5221	TAGT-1	1,18E-08
	5226	TAGT-1	8,36E-09
	5230	TAGT-1	9,21E-09
	5238	TAGT-1	5,04E-08
	5280	TAGT-1	8,43E-09
	5281	TAGT-1	4,70E-09
	5285	TAGT-1	1,42E-08
	5288	TAGT-1	1,08E-08
	5425	TAGT-9	2,15E-08
	7032	TAGT-8	2,08E-08

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	7268	TAGT-5	3,76E-09
	7277	TAGT-5	2,56E-09
	7278	TAGT-5	1,53E-08
	7390	TAGT-5	1,44E-09
HVR-H1_2 e HVR-H2_5	4102	TAGT-8	2,54E-09
	4116	TAGT-10	<1,0E-12
	4827	TAGT-12	1,51E-09
	4834	TAGT-12	9,68E-10
	4851	TAGT-12	3,84E-10
	4863	TAGT-12	6,63E-10
	4875	TAGT-12	1,03E-09
	5217	TAGT-1	1,08E-08
	5921	TAGT-12	8,01E-09
	5930	TAGT-12	5,66E-09
	5932	TAGT-12	1,12E-08
	5968	TAGT-12	1,27E-08
	5980	TAGT-12	1,14E-08
	5990	TAGT-12	1,15E-08
	6010	TAGT-12	2,83E-08
	7310	TAGT-5	1,41E-08
	7379	TAGT-5	5,43E-09
HVR-H1_1 e HVR-H2_3	4161	TAGT-8	2,98E-08
	4177	TAGT-8	1,48E-08
	4823	TAGT-12	2,62E-09
	5192	TAGT-1	2,16E-08
	5193	TAGT-1	3,69E-08
	5204	TAGT-1	1,48E-08
	5234	TAGT-1	1,28E-08
	5237	TAGT-1	3,28E-09
	5615	TAGT-2	1,22E-08
	5733	TAGT-11	7,15E-09
	5741	TAGT-11	1,91E-08
	7324	TAGT-5	5,68E-09

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	7367	TAGT-5	2,04E-08
	7372	TAGT-5	7,27E-10
	7506	TAGT-9	7,73E-09
HVR-H1_3 e HVR-H2_1	5208	TAGT-1	3,36E-09
	5283	TAGT-1	2,88E-08
	5303	TAGT-6	5,12E-09
	5310	TAGT-6	5,72E-09
	5314	TAGT-6	8,39E-09
	5318	TAGT-6	1,90E-08
	5342	TAGT-6	3,89E-08
	5359	TAGT-6	7,10E-10
	5365	TAGT-6	2,56E-09
	5370	TAGT-6	1,91E-09
	5413	TAGT-6	9,93E-10
	7275	TAGT-5	6,85E-09
HVR-H1_1 e HVR-H2_2	4840	TAGT-12	2,08E-09
	5195	TAGT-1	2,62E-08
	5201	TAGT-1	5,33E-09
	5211	TAGT-1	2,11E-09
	5216	TAGT-1	3,08E-09
	5286	TAGT-1	6,34E-09
	5287	TAGT-1	1,02E-08
	5290	TAGT-1	6,73E-09
	5722	TAGT-11	3,08E-08
	6030	TAGT-2	8,27E-08
	7370	TAGT-5	1,07E-08
	7385	TAGT-5	3,26E-09
HVR-H1_3 e HVR-H2_2	4036	TAGT-8	3,13E-09
	4096	TAGT-8	2,70E-09
	5323	TAGT-6	1,04E-08
	5387	TAGT-8	1,13E-09
	5756	TAGT-11	3,00E-08
	5985	TAGT-12	3,92E-08

Uso de HVR-H1 e H2	ID de Hit	ID Alvo	Kd (M)
	5986	TAGT-12	4,65E-08
	7163	TAGT-6	1,26E-08
	7375	TAGT-5	6,03E-09
	7391	TAGT-5	1,35E-08
HVR-H1_3 e HVR-H2_3	4026	TAGT-8	3,08E-09
	4858	TAGT-12	5,86E-09
	6533	TAGT-3	2,62E-08
	7159	TAGT-6	3,79E-08
	7166	TAGT-6	1,24E-08
	7239	TAGT-12	2,40E-08
	7274	TAGT-5	1,63E-08
	7433	TAGT-9	1,67E-08
HVR-H1_3 e HVR-H2_6	4857	TAGT-12	4,05E-09
	5227	TAGT-1	1,04E-08
	7221	TAGT-12	5,58E-09
	7229	TAGT-12	8,91E-09
HVR-H1_2 e HVR-H2_7	4220	TAGT-6	5,72E-08
	4861	TAGT-12	5,11E-09
	5284	TAGT-1	1,84E-08
HVR-H1_1 e HVR-H2_7	4079	TAGT-6	3,15E-08
	7129	TAGT-6	1,90E-08
HVR-H1_3 e HVR-H2_5	4072	TAGT-6	6,95E-09
HVR-H1_3 e HVR-H2_7	5333	TAGT-6	5,02E-09

[196] Foram descobertos hits contendo as mesmas sequências HVR-H1 e HVR-H2 que poderiam se ligar a antígenos alvos diferentes quando estas sequências HVR-H1 e 2 foram emparelhadas com sequências HVR-H3 e VL diferentes. Por exemplo, IDs de Hit 4029, 7097 e 5906 continham a mesma combinação HVR-H1 e HVR-H2 (HVR-H1_2 e HVR-H2_4), porém, foram emparelhados com sequências HVR-H3 e VL diferentes, e ligaram três antígenos alvos diferentes (TAGT-8, TAGT-6, e TAGT-12, respectivamente). Os hits 7040

e 5924 continham a mesma combinação HVR-H1 e HVR-H2 (HVR-H1_2 e HVR-H2_6), porém foram emparelhados com sequências HVR-H3 e VL diferentes, e ligaram dois antígenos alvos diferentes (TAGT-8 e TAGT-12, respectivamente).

[197] A **Tabela 5** abaixo mostra o uso de sequência e o número de alvos ligados às HVRs-H1 e HVR-H2 identificadas durante as análises de biblioteca. Sem desejar se ater à teoria, imagina-se que um alto número de antígenos ligados por um anticorpo que compreende uma região hipervariável pode ser indicativo de um alto grau de flexibilidade daquela região hipervariável particular, enquanto um uso de segmento alto de uma determinada região hipervariável pode ser indicativo de enovelamento robusto da região hipervariável (e sequência de polipeptídeos circundante).

TABELA 5: CAPACIDADE DE LIGAÇÃO ALVO DE VARIANTES PROJETADAS HVR-H1 E HVR-H2

ID Variante	Porcentagem de Uso de Sequência	Número de Antígenos atingidos dentre 14
HVR-H1_1	45,0%	11
HVR-H1_2	33,8%	14
HVR-H1_3	19,1%	8
HVR-H2_1	7,9%	8
HVR-H2_2	6,6%	8
HVR-H2_3	6,8%	11
HVR-H2_4	36,4%	12
HVR-H2_5	16,8%	8
HVR-H2_6	21,8%	13
HVR-H2_7	0,9%	3

[198] A **Tabela 6** abaixo mostra o uso de sequência e o número de antígenos ligados às combinações HVR-H1 e HVR-H2 identificadas durante as análises de biblioteca.

TABELA 6: USO DE COMBINAÇÃO DE VARIANTES PROJETADAS HVR-H1 E HVR-H2

Classificação de Preferência	ID de Variante HVR-H1	ID de Variante HVR-H2	Porcentagem de Uso de Sequência	Número de Antígenos atingidos dentre 14
Camada 1	HVR-H1_2	HVR-H2_6	7,6%	11
Camada 1	HVR-H1_2	HVR-H2_4	11,6%	10
Camada 1	HVR-H1_1	HVR-H2_4	11,2%	9
Camada 1	HVR-H1_1	HVR-H2_6	13,5%	7
Camada 1	HVR-H1_2	HVR-H2_1	3,6%	7
Camada 1	HVR-H1_2	HVR-H2_2	3,4%	7
Camada 1	HVR-H1_2	HVR-H2_3	3,4%	7
Camada 1	HVR-H1_1	HVR-H2_3	2,2%	7
Camada 1	HVR-H1_3	HVR-H2_3	1,1%	6
Camada 1	HVR-H1_3	HVR-H2_4	13,1%	5
Camada 1	HVR-H1_2	HVR-H2_5	2,4%	5
Camada 1	HVR-H1_1	HVR-H2_2	1,7%	5
Camada 1	HVR-H1_3	HVR-H2_2	1,4%	5
Camada 1	HVR-H1_1	HVR-H2_5	13,4%	4
Camada 2	HVR-H1_1	HVR-H2_1	2,6%	4
Camada 2	HVR-H1_3	HVR-H2_1	1,7%	3
Camada 2	HVR-H1_2	HVR-H2_7	0,4%	3
Camada 2	HVR-H1_3	HVR-H2_6	0,6%	2
Camada 3	HVR-H1_1	HVR-H2_7	0,3%	1
Camada 3	HVR-H1_3	HVR-H2_5	0,1%	1
Camada 3	HVR-H1_3	HVR-H2_7	0,1%	1

[199] Foram identificadas 74 sequências HVR-H1 (SEQ ID NOS: 1-52 e 137-158, **Tabela 1**) e 90 sequências HVR-H2 (SEQ ID NOS: 53-136 e 159-164, **Tabela 1**) que aparecerem em >1 dos hits de anticorpo exclusivos descritos acima. Quando combinadas com várias HVR-H3s e domínios de cadeia variável, estas HVRs foram capazes de formar anticorpos que se ligam a múltiplos antígenos. Foram identificadas 65 novas combinações de sequências

HVR-H1 e HVR-H2 que apareceram em >1 dos hits de anticorpo exclusivos descritos. A **Tabela 7** abaixo mostra o uso de HVR-H1 e HVR-H2 e o número de antígenos ligados durante a análise de biblioteca com o uso destas novas sequências HVR.

TABELA 7: USO DE NOVAS SEQUÊNCIAS HVR-H1 E HVR-H2

SEQ ID NO:	Número de hits	Número de Antígenos atingidos dentre 14
1	12	8
5	10	7
16	9	6
8	37	5
22	12	5
21	7	5
31	14	4
12	12	4
4	11	4
7	11	4
26	7	4
19	6	4
23	6	4
47	6	4
18	5	4
24	5	4
28	5	4
9	5	4
38	4	4
49	4	4
25	16	3
50	13	3
51	8	3
27	5	3
11	5	3

SEQ ID NO:	Número de hits	Número de Antígenos atingidos dentre 14
40	4	3
43	4	3
20	3	3
33	3	3
42	3	3
45	3	3
13	27	2
34	7	2
35	5	2
41	5	2
3	4	2
15	3	2
30	3	2
44	3	2
46	3	2
32	2	2
37	2	2
39	2	2
2	2	2
14	2	2
48	6	1
29	3	1
6	3	1
17	2	1
36	2	1
52	2	1
10	2	1
63	40	7
93	12	5
66	8	5

SEQ ID NO:	Número de hits	Número de Antígenos atingidos dentre 14
122	7	5
65	6	5
105	5	5
124	14	4
123	7	4
70	4	4
110	46	3
129	26	3
121	15	3
89	9	3
134	9	3
128	7	3
60	4	3
67	4	3
95	3	3
117	14	2
82	11	2
130	11	2
132	10	2
53	9	2
131	7	2
109	6	2
72	5	2
118	5	2
100	4	2
103	4	2
106	4	2
61	3	2
71	3	2
75	3	2
77	3	2

SEQ ID NO:	Número de hits	Número de Antígenos atingidos dentre 14
79	3	2
108	3	2
112	3	2
113	3	2
55	2	2
56	2	2
59	2	2
62	2	2
64	2	2
68	2	2
69	2	2
73	2	2
74	2	2
76	2	2
78	2	2
81	2	2
83	2	2
86	2	2
90	2	2
91	2	2
99	2	2
107	2	2
135	2	2
136	2	2
126	29	1
116	10	1
87	5	1
84	4	1
85	4	1
92	4	1
104	4	1

SEQ ID NO:	Número de hits	Número de Antígenos atingidos dentre 14
57	3	1
80	3	1
94	3	1
96	3	1
101	3	1
111	3	1
114	3	1
120	3	1
133	3	1
54	2	1
58	2	1
88	2	1
97	2	1
98	2	1
102	2	1
115	2	1
119	2	1
125	2	1
127	2	1

[200] **Tabela 8** abaixo mostra o uso e o número de antígenos ligados para a combinação de novas sequências HVR-H1 e HVR-H2.

TABELA 8: NOVO USO DE COMBINAÇÃO DE HVR-H1 E HVR-H2

Classificação de Preferência	HVR-H1 SEQ ID NO:	HVR-H2 SEQ ID NO:	Número de hits	Número de Antígenos atingidos dentre 14
Camada 1	157	63	4	3
Camada 1	1	122	4	3
Camada 1	138	63	3	3
Camada 1	154	63	5	2
Camada 1	158	161	5	2
Camada 1	158	63	3	2
Camada 1	145	128	3	2

Classificação de Preferência	HVR-H1 SEQ ID NO:	HVR-H2 SEQ ID NO:	Número de hits	Número de Antígenos atingidos dentre 14
Camada 1	22	61	2	2
Camada 1	31	63	2	2
Camada 1	153	63	2	2
Camada 1	155	67	2	2
Camada 1	156	100	2	2
Camada 1	51	162	2	2
Camada 1	138	123	2	2
Camada 1	139	110	38	1
Camada 1	8	126	29	1
Camada 1	13	129	21	1
Camada 1	31	124	11	1
Camada 1	25	130	10	1
Camada 1	150	132	9	1
Camada 1	158	162	8	1
Camada 1	12	82	8	1
Camada 1	149	117	7	1
Camada 1	7	134	6	1
Camada 2	26	53	4	1
Camada 2	151	53	4	1
Camada 2	34	63	3	1
Camada 2	50	162	3	1
Camada 2	158	104	3	1
Camada 2	5	121	3	1
Camada 2	6	116	3	1
Camada 2	7	121	3	1
Camada 2	17	63	2	1
Camada 2	25	101	2	1
Camada 2	25	114	2	1
Camada 2	29	112	2	1
Camada 2	152	63	2	1
Camada 2	156	89	2	1
Camada 2	157	94	2	1
Camada 2	48	58	2	1

Classificação de Preferência	HVR-H1 SEQ ID NO:	HVR-H2 SEQ ID NO:	Número de hits	Número de Antígenos atingidos dentre 14
Camada 2	50	89	2	1
Camada 2	50	163	2	1
Camada 2	158	160	2	1
Camada 2	158	87	2	1
Camada 2	158	92	2	1
Camada 2	158	93	2	1
Camada 2	158	97	2	1
Camada 2	158	103	2	1
Camada 2	158	164	2	1
Camada 2	137	54	2	1
Camada 2	3	127	2	1
Camada 2	4	85	2	1
Camada 2	4	110	2	1
Camada 2	139	109	2	1
Camada 2	139	121	2	1
Camada 2	8	120	2	1
Camada 2	140	131	2	1
Camada 2	141	116	2	1
Camada 2	142	159	2	1
Camada 2	143	116	2	1
Camada 2	144	121	2	1
Camada 2	146	110	2	1
Camada 2	147	133	2	1
Camada 2	148	63	2	1
Camada 2	13	118	2	1

[201] A **Tabela 9** mostra dados de afinidade para hits exclusivos com o uso das novas sequências HVR-H1 e HVR-H2 indicadas.

TABELA 9: DADOS DE AFINIDADE PARA HITS CONFIRMADOS COM O USO DE NOVAS SEQUÊNCIAS HVR-H1 E HVR-H2

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
8	4025	TAGT-8	2,89E-09
8	4033	TAGT-8	8,75E-10

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
8	4614	TAGT-8	3,53E-10
8	4615	TAGT-8	2,28E-10
8	4617	TAGT-8	2,88E-10
8	4622	TAGT-8	2,74E-10
8	4627	TAGT-8	1,82E-10
8	4631	TAGT-8	1,83E-10
8	4633	TAGT-8	3,22E-10
8	4634	TAGT-8	2,07E-10
8	4638	TAGT-8	3,14E-10
8	4642	TAGT-8	1,89E-10
8	4644	TAGT-8	2,48E-10
8	4645	TAGT-8	2,96E-10
8	4650	TAGT-8	3,57E-10
8	4651	TAGT-8	3,01E-10
8	4652	TAGT-8	2,94E-10
8	4654	TAGT-8	2,32E-10
8	4658	TAGT-8	1,42E-10
8	4665	TAGT-8	3,69E-10
8	4673	TAGT-8	3,23E-10
8	4674	TAGT-8	5,02E-10
8	4681	TAGT-8	5,43E-10
8	4689	TAGT-8	1,63E-10
8	4690	TAGT-8	4,67E-10
8	5532	TAGT-2	3,65E-09
8	5558	TAGT-2	2,43E-09
8	5970	TAGT-12	1,35E-08
8	6190	TAGT-10	2,55E-09
8	6203	TAGT-10	1,05E-08
8	7032	TAGT-8	2,08E-08
8	7043	TAGT-8	1,34E-08
8	7367	TAGT-5	2,04E-08
8	BH3002	TAGT-8	2,51E-10

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
8	BH3004	TAGT-8	3,00E-10
8	BH3005	TAGT-8	3,46E-10
8	BH3006	TAGT-8	1,94E-10
13	4043	TAGT-8	2,69E-09
13	4084	TAGT-8	2,94E-09
13	4618	TAGT-8	1,08E-09
13	4620	TAGT-8	3,48E-10
13	4623	TAGT-8	4,85E-10
13	4624	TAGT-8	1,00E-12
13	4625	TAGT-8	4,02E-10
13	4630	TAGT-8	2,67E-10
13	4653	TAGT-8	3,27E-10
13	4659	TAGT-8	2,12E-10
13	4662	TAGT-8	8,98E-10
13	4666	TAGT-8	1,17E-09
13	4668	TAGT-8	5,79E-10
13	4670	TAGT-8	8,21E-10
13	4675	TAGT-8	1,00E-12
13	4676	TAGT-8	1,62E-10
13	4678	TAGT-8	5,98E-10
13	4683	TAGT-8	8,97E-10
13	4684	TAGT-8	6,69E-10
13	4685	TAGT-8	4,78E-10
13	4686	TAGT-8	4,78E-10
13	4687	TAGT-8	4,08E-10
13	5739	TAGT-11	1,29E-08
13	7025	TAGT-8	4,87E-08
13	7035	TAGT-8	3,04E-09
13	7037	TAGT-8	2,10E-08
13	7038	TAGT-8	2,33E-08
25	4201	TAGT-6	1,41E-08
25	4217	TAGT-6	9,67E-08

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
25	4218	TAGT-6	2,85E-08
25	4813	TAGT-12	2,45E-10
25	5113	TAGT-12	6,80E-09
25	5114	TAGT-12	3,42E-08
25	5116	TAGT-12	1,46E-08
25	5119	TAGT-12	7,54E-09
25	5121	TAGT-12	9,29E-09
25	5123	TAGT-12	5,67E-09
25	5125	TAGT-12	2,42E-08
25	5128	TAGT-12	7,12E-09
25	5138	TAGT-12	8,55E-09
25	5968	TAGT-12	1,27E-08
25	5990	TAGT-12	1,15E-08
25	7442	TAGT-9	6,83E-09
31	4027	TAGT-8	1,55E-09
31	4027	TAGT-8M	3,81E-09
31	5020	TAGT-8	8,78E-10
31	5020	TAGT-8M	7,00E-09
31	5023	TAGT-8	9,46E-10
31	5023	TAGT-8M	5,77E-09
31	5030	TAGT-8	7,03E-10
31	5030	TAGT-8M	4,27E-09
31	5037	TAGT-8	1,06E-09
31	5037	TAGT-8M	4,36E-09
31	5039	TAGT-8	4,30E-10
31	5039	TAGT-8M	2,69E-09
31	5040	TAGT-8	4,37E-10
31	5040	TAGT-8M	3,13E-09
31	5045	TAGT-8	1,00E-09
31	5045	TAGT-8M	3,91E-09
31	5048	TAGT-8	5,10E-10
31	5048	TAGT-8M	2,52E-09

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
31	5066	TAGT-8	5,23E-09
31	5066	TAGT-8M	9,99E-09
31	5070	TAGT-8	1,34E-09
31	5070	TAGT-8M	6,63E-09
31	5658	TAGT-11	2,61E-10
31	5926	TAGT-12	3,23E-08
31	7394	TAGT-5	8,75E-09
50	5929	TAGT-12	3,20E-08
50	5978	TAGT-12	3,25E-08
50	5999	TAGT-12	6,29E-08
50	7077	TAGT-6	1,88E-08
50	7090	TAGT-6	5,55E-08
50	7128	TAGT-6	3,97E-08
50	7209	TAGT-12	9,36E-09
50	7219	TAGT-12	1,44E-08
50	7235	TAGT-12	2,18E-08
50	7240	TAGT-12	1,17E-08
50	7256	TAGT-12	7,08E-09
50	7257	TAGT-12	1,11E-08
50	7375	TAGT-5	6,03E-09
22	4116	TAGT-10	<1,0E-12
22	4129	TAGT-6	<1,0E-12
22	4140	TAGT-6	<1,0E-12
22	4842	TAGT-12	4,01E-10
22	5212	TAGT-1	9,19E-09
22	5218	TAGT-1	6,04E-09
22	5271	TAGT-1	1,24E-08
22	5284	TAGT-1	1,84E-08
22	5301	TAGT-6	2,61E-07
22	5336	TAGT-6	6,04E-07
22	5906	TAGT-12	1,50E-08
22	7207	TAGT-5	4,99E-10

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
1	3757	TAGT-6	1,84E-08
1	3869	TAGT-11	2,35E-08
1	5103	TAGT-10	2,67E-09
1	5163	TAGT-11	1,71E-08
1	5201	TAGT-1	5,33E-09
1	5287	TAGT-1	1,02E-08
1	5315	TAGT-6	2,10E-06
1	5612	TAGT-2	7,85E-09
1	7129	TAGT-6	1,90E-08
1	7317	TAGT-5	2,02E-08
1	7411	TAGT-4	3,82E-08
1	7419	TAGT-9	1,72E-08
12	4048	TAGT-10	3,24E-09
12	4163	TAGT-8	1,37E-08
12	4723	TAGT-10	9,11E-10
12	4733	TAGT-10	3,05E-10
12	4734	TAGT-10	5,72E-10
12	4767	TAGT-10	2,77E-10
12	4771	TAGT-10	7,23E-10
12	4797	TAGT-10	5,63E-10
12	4807	TAGT-10	1,17E-09
12	5200	TAGT-1	1,53E-08
12	7030	TAGT-8	3,47E-08
12	7324	TAGT-5	5,68E-09
4	4054	TAGT-10	1,58E-08
4	5203	TAGT-1	1,31E-08
4	5354	TAGT-6	4,96E-09
4	6179	TAGT-10	1,99E-09
4	6183	TAGT-10	2,70E-09
4	6206	TAGT-10	3,44E-09
4	6217	TAGT-10	4,99E-09
4	7260	TAGT-5	2,30E-09

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
4	7278	TAGT-5	1,53E-08
4	7371	TAGT-5	2,31E-08
4	7374	TAGT-5	1,97E-08
7	3898	TAGT-11	1,83E-08
7	4065	TAGT-10	4,31E-08
7	4182	TAGT-10	4,24E-09
7	4741	TAGT-10	1,66E-09
7	5149	TAGT-11	2,91E-09
7	5159	TAGT-11	4,09E-09
7	5160	TAGT-11	8,07E-09
7	5162	TAGT-11	9,87E-09
7	5165	TAGT-11	4,06E-09
7	5510	TAGT-2	2,62E-09
7	7370	TAGT-5	1,07E-08
5	4060	TAGT-10	1,10E-08
5	4130	TAGT-6	1,00E-09
5	4798	TAGT-10	4,35E-09
5	5204	TAGT-1	1,48E-08
5	5526	TAGT-2	1,54E-09
5	5600	TAGT-2	5,33E-09
5	5733	TAGT-11	7,15E-09
5	6219	TAGT-10	3,15E-09
5	6531	TAGT-3	1,08E-08
5	6539	TAGT-4	3,45E-09
16	4034	TAGT-8	4,27E-09
16	4102	TAGT-8	2,54E-09
16	4903	TAGT-12	1,91E-09
16	5220	TAGT-1	5,03E-09
16	5321	TAGT-6	7,16E-07
16	5720	TAGT-11	1,93E-08
16	6010	TAGT-12	2,83E-08
16	7183	TAGT-6	1,48E-08

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
51	4074	TAGT-6	1,95E-08
51	5347	TAGT-6	1,21E-08
51	7190	TAGT-6	1,03E-08
51	7237	TAGT-12	2,13E-08
51	7242	TAGT-12	1,71E-08
51	7251	TAGT-12	2,69E-08
51	7253	TAGT-12	1,62E-08
51	7433	TAGT-9	1,67E-08
21	4038	TAGT-8	2,98E-09
21	4127	TAGT-6	<1,0E-12
21	4844	TAGT-12	6,95E-10
21	5235	TAGT-1	1,41E-08
21	5328	TAGT-6	3,42E-07
21	5924	TAGT-12	5,95E-08
21	7395	TAGT-5	1,65E-08
26	4052	TAGT-10	9,73E-09
26	5094	TAGT-10	4,34E-08
26	5097	TAGT-10	1,27E-08
26	5109	TAGT-10	2,59E-08
26	5275	TAGT-1	9,65E-09
26	5399	TAGT-9	3,62E-08
26	7040	TAGT-8	2,72E-08
34	4836	TAGT-12	2,49E-09
34	4839	TAGT-12	6,16E-09
34	4852	TAGT-12	2,26E-09
34	4876	TAGT-12	7,75E-09
34	5349	TAGT-6	6,20E-09
34	5351	TAGT-6	7,29E-09
34	5369	TAGT-6	2,05E-08
19	5282	TAGT-1	1,07E-08
19	5298	TAGT-6	3,41E-07
19	5316	TAGT-6	1,14E-08

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
19	5404	TAGT-6	3,30E-09
19	7386	TAGT-5	1,32E-08
19	7426	TAGT-9	1,12E-08
23	5215	TAGT-1	6,64E-09
23	5272	TAGT-1	2,49E-08
23	5491	TAGT-11	1,43E-08
23	5744	TAGT-11	1,14E-08
23	5933	TAGT-12	3,13E-08
47	4072	TAGT-6	6,95E-09
47	4132	TAGT-6	<1,0E-12
47	4200	TAGT-6	5,68E-08
47	7229	TAGT-12	8,91E-09
47	7275	TAGT-5	6,85E-09
48	5314	TAGT-6	8,39E-09
48	5326	TAGT-6	7,84E-07
48	5342	TAGT-6	3,89E-08
48	5348	TAGT-6	1,02E-08
48	5364	TAGT-6	7,26E-09
48	5413	TAGT-6	9,93E-10
18	4809	TAGT-12	3,69E-10
18	4861	TAGT-12	5,11E-09
18	5363	TAGT-6	9,87E-09
18	6555	TAGT-3	4,18E-08
18	7513	TAGT-9	8,43E-09
24	7097	TAGT-6	2,43E-08
24	7228	TAGT-12	7,62E-09
24	7244	TAGT-12	1,05E-08
24	7388	TAGT-5	2,72E-09
24	7421	TAGT-9	2,47E-08
27	3761	TAGT-6	9,65E-08
27	4135	TAGT-6	<1,0E-12
27	4846	TAGT-12	3,19E-09

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
27	4874	TAGT-12	4,19E-09
27	5236	TAGT-1	1,49E-08
28	4925	TAGT-7	1,32E-08
28	5317	TAGT-6	3,34E-07
28	5341	TAGT-6	2,93E-08
28	5584	TAGT-2	1,76E-09
28	7315	TAGT-5	5,15E-09
35	4849	TAGT-12	8,40E-10
35	4850	TAGT-12	1,23E-09
35	4851	TAGT-12	3,84E-10
35	5694	TAGT-11	9,45E-09
35	5980	TAGT-12	1,14E-08
41	5934	TAGT-12	1,66E-08
41	5983	TAGT-12	2,09E-08
41	5993	TAGT-12	1,13E-08
41	5995	TAGT-12	1,42E-08
41	6475	TAGT-4	7,22E-09
9	5297	TAGT-6	1,77E-06
9	5561	TAGT-2	1,64E-08
9	5568	TAGT-2	1,14E-09
9	7268	TAGT-5	3,76E-09
9	7431	TAGT-9	3,53E-08
11	4051	TAGT-10	1,80E-08
11	4067	TAGT-10	1,97E-08
11	4103	TAGT-8	3,59E-10
11	5300	TAGT-6	1,53E-08
11	7047	TAGT-8	2,15E-08
38	4204	TAGT-10	6,83E-09
38	4204	TAGT-10M	6,89E-09
38	4847	TAGT-12	3,64E-10
38	5398	TAGT-9	1,97E-08
40	4029	TAGT-8	1,89E-09

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
40	4076	TAGT-6	7,44E-09
40	4126	TAGT-6	7,27E-09
40	7444	TAGT-9	5,53E-09
43	5408	TAGT-6	2,36E-08
43	5992	TAGT-12	1,70E-08
43	7249	TAGT-12	5,36E-09
43	7264	TAGT-5	3,17E-09
49	5756	TAGT-11	3,00E-08
49	6543	TAGT-3	6,78E-08
49	7420	TAGT-9	1,38E-08
3	5614	TAGT-2	5,29E-09
3	5642	TAGT-2	3,84E-09
3	7044	TAGT-8	1,12E-09
3	7045	TAGT-8	1,11E-09
15	4077	TAGT-6	<1,0E-12
15	5409	TAGT-6	1,70E-08
15	7380	TAGT-5	1,24E-08
20	4037	TAGT-8	5,53E-09
20	5732	TAGT-11	5,24E-09
20	7258	TAGT-12	9,72E-09
29	5930	TAGT-12	5,66E-09
29	5932	TAGT-12	1,12E-08
29	7254	TAGT-12	1,07E-08
30	5411	TAGT-6	1,25E-08
30	5420	TAGT-6	1,41E-08
30	7272	TAGT-5	3,49E-09
33	4180	TAGT-10	7,39E-08
33	5228	TAGT-1	3,06E-08
42	4141	TAGT-6	<1,0E-12
42	4816	TAGT-12	5,32E-09
42	5274	TAGT-1	2,52E-08
44	4045	TAGT-8	1,10E-09

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
44	4875	TAGT-12	1,03E-09
44	5921	TAGT-12	8,01E-09
45	5403	TAGT-6	8,26E-09
45	6526	TAGT-4	1,16E-08
45	7379	TAGT-5	5,43E-09
46	4828	TAGT-12	1,10E-09
46	4863	TAGT-12	6,63E-10
46	7427	TAGT-9	5,58E-09
6	4752	TAGT-10	3,34E-09
6	6210	TAGT-10	5,17E-10
6	6212	TAGT-10	2,25E-09
17	4818	TAGT-12	1,02E-09
17	4841	TAGT-12	4,50E-10
32	7248	TAGT-12	1,28E-08
32	7310	TAGT-5	1,41E-08
36	4815	TAGT-12	5,91E-09
36	4825	TAGT-12	6,05E-09
37	5360	TAGT-6	2,41E-08
39	7358	TAGT-3	5,15E-08
39	7389	TAGT-5	4,50E-09
52	5370	TAGT-6	1,91E-09
52	7166	TAGT-6	1,24E-08
2	5438	TAGT-9	9,30E-09
2	7373	TAGT-5	5,13E-09
10	7055	TAGT-8	7,57E-10
10	7067	TAGT-8	3,41E-08
14	4062	TAGT-10	2,11E-08
14	5237	TAGT-1	3,28E-09
110	4055	TAGT-10	1,07E-08
110	4061	TAGT-10	3,42E-08
110	4066	TAGT-10	4,76E-08
110	4181	TAGT-10	4,27E-08

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
110	4693	TAGT-10	4,87E-10
110	4696	TAGT-10	4,58E-10
110	4697	TAGT-10	6,21E-10
110	4698	TAGT-10	5,70E-10
110	4700	TAGT-10	2,62E-10
110	4701	TAGT-10	5,60E-10
110	4702	TAGT-10	5,02E-10
110	4703	TAGT-10	2,85E-10
110	4704	TAGT-10	6,65E-10
110	4705	TAGT-10	3,02E-10
110	4706	TAGT-10	2,50E-10
110	4707	TAGT-10	4,29E-10
110	4708	TAGT-10	5,29E-10
110	4710	TAGT-10	6,26E-10
110	4714	TAGT-10	4,46E-10
110	4717	TAGT-10	4,61E-10
110	4718	TAGT-10	5,32E-10
110	4722	TAGT-10	7,46E-10
110	4725	TAGT-10	4,84E-10
110	4729	TAGT-10	8,80E-10
110	4731	TAGT-10	4,67E-10
110	4732	TAGT-10	3,33E-10
110	4738	TAGT-10	5,34E-10
110	4743	TAGT-10	7,40E-09
110	4744	TAGT-10	3,73E-10
110	4748	TAGT-10	3,92E-10
110	4749	TAGT-10	2,55E-10
110	4750	TAGT-10	7,86E-10
110	4753	TAGT-10	3,43E-10
110	4759	TAGT-10	6,59E-10
110	4766	TAGT-10	4,09E-10
110	4788	TAGT-10	2,88E-10

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
110	4794	TAGT-10	5,56E-10
110	4803	TAGT-10	1,88E-10
110	4805	TAGT-10	4,26E-10
110	4808	TAGT-10	8,28E-10
110	4909	TAGT-10	2,90E-10
110	6010	TAGT-12	2,83E-08
110	6183	TAGT-10	2,70E-09
110	6191	TAGT-10	6,58E-11
110	6206	TAGT-10	3,44E-09
110	7066	TAGT-8	1,80E-08
63	4036	TAGT-8	3,13E-09
63	4096	TAGT-8	2,70E-09
63	4812	TAGT-12	2,89E-09
63	4815	TAGT-12	5,91E-09
63	4817	TAGT-12	2,06E-09
63	4818	TAGT-12	1,02E-09
63	4836	TAGT-12	2,49E-09
63	4840	TAGT-12	2,08E-09
63	4841	TAGT-12	4,50E-10
63	4846	TAGT-12	3,19E-09
63	4852	TAGT-12	2,26E-09
63	4860	TAGT-12	2,44E-09
63	4876	TAGT-12	7,75E-09
63	4880	TAGT-12	2,77E-09
63	4897	TAGT-12	6,83E-10
63	4901	TAGT-12	3,19E-09
63	4904	TAGT-12	5,39E-09
63	5115	TAGT-12	1,16E-08
63	5195	TAGT-1	2,62E-08
63	5216	TAGT-1	3,08E-09
63	5286	TAGT-1	6,34E-09
63	5287	TAGT-1	1,02E-08

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
63	5290	TAGT-1	6,73E-09
63	5323	TAGT-6	1,04E-08
63	5387	TAGT-8	1,13E-09
63	5404	TAGT-6	3,30E-09
63	5421	TAGT-9	1,05E-08
63	5422	TAGT-9	5,12E-09
63	5658	TAGT-11	2,61E-10
63	5722	TAGT-11	3,08E-08
63	5756	TAGT-11	3,00E-08
63	5985	TAGT-12	3,92E-08
63	5986	TAGT-12	4,65E-08
63	7273	TAGT-5	6,01E-09
63	7316	TAGT-5	2,04E-08
63	7370	TAGT-5	1,07E-08
63	7375	TAGT-5	6,03E-09
63	7385	TAGT-5	3,26E-09
63	7391	TAGT-5	1,35E-08
63	7394	TAGT-5	8,75E-09
126	4033	TAGT-8	8,75E-10
126	4614	TAGT-8	3,53E-10
126	4615	TAGT-8	2,28E-10
126	4617	TAGT-8	2,88E-10
126	4622	TAGT-8	2,74E-10
126	4627	TAGT-8	1,82E-10
126	4631	TAGT-8	1,83E-10
126	4633	TAGT-8	3,22E-10
126	4634	TAGT-8	2,07E-10
126	4638	TAGT-8	3,14E-10
126	4642	TAGT-8	1,89E-10
126	4644	TAGT-8	2,48E-10
126	4645	TAGT-8	2,96E-10
126	4650	TAGT-8	3,57E-10

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
126	4651	TAGT-8	3,01E-10
126	4652	TAGT-8	2,94E-10
126	4654	TAGT-8	2,32E-10
126	4658	TAGT-8	1,42E-10
126	4665	TAGT-8	3,69E-10
126	4673	TAGT-8	3,23E-10
126	4674	TAGT-8	5,02E-10
126	4681	TAGT-8	5,43E-10
126	4689	TAGT-8	1,63E-10
126	4690	TAGT-8	4,67E-10
126	7043	TAGT-8	1,34E-08
126	BH3002	TAGT-8	2,51E-10
126	BH3004	TAGT-8	3,00E-10
126	BH3005	TAGT-8	3,46E-10
126	BH3006	TAGT-8	1,94E-10
129	4038	TAGT-8	2,98E-09
129	4084	TAGT-8	2,94E-09
129	4618	TAGT-8	1,08E-09
129	4620	TAGT-8	3,48E-10
129	4623	TAGT-8	4,85E-10
129	4624	TAGT-8	1,00E-12
129	4625	TAGT-8	4,02E-10
129	4630	TAGT-8	2,67E-10
129	4653	TAGT-8	3,27E-10
129	4659	TAGT-8	2,12E-10
129	4662	TAGT-8	8,98E-10
129	4666	TAGT-8	1,17E-09
129	4668	TAGT-8	5,79E-10
129	4670	TAGT-8	8,21E-10
129	4675	TAGT-8	1,00E-12
129	4676	TAGT-8	1,62E-10
129	4678	TAGT-8	5,98E-10

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
129	4683	TAGT-8	8,97E-10
129	4684	TAGT-8	6,69E-10
129	4685	TAGT-8	4,78E-10
129	4686	TAGT-8	4,78E-10
129	4687	TAGT-8	4,08E-10
129	5970	TAGT-12	1,35E-08
129	7213	TAGT-12	8,87E-09
129	7232	TAGT-12	8,06E-09
129	7357	TAGT-3	6,14E-08
121	4054	TAGT-10	1,58E-08
121	4060	TAGT-10	1,10E-08
121	4065	TAGT-10	4,31E-08
121	4072	TAGT-6	6,95E-09
121	4182	TAGT-10	4,24E-09
121	4741	TAGT-10	1,66E-09
121	4798	TAGT-10	4,35E-09
121	5295	TAGT-9	2,21E-09
121	6185	TAGT-10	1,57E-09
121	6187	TAGT-10	2,74E-08
121	6195	TAGT-10	4,30E-09
121	6197	TAGT-10	8,56E-09
121	6198	TAGT-10	2,85E-09
121	6209	TAGT-10	3,35E-09
121	6219	TAGT-10	3,15E-09
117	4031	TAGT-8	1,06E-09
117	5126	TAGT-8	9,54E-09
117	5129	TAGT-8	1,12E-09
117	5132	TAGT-8	3,06E-09
117	5145	TAGT-8	7,00E-09
117	7067	TAGT-8	3,41E-08
117	7068	TAGT-8	1,11E-08
117	7073	TAGT-8	3,19E-09

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
124	4027	TAGT-8	1,55E-09
124	4027	TAGT-8M	3,81E-09
124	4043	TAGT-8	2,69E-09
124	5020	TAGT-8	8,78E-10
124	5020	TAGT-8M	7,00E-09
124	5023	TAGT-8	9,46E-10
124	5023	TAGT-8M	5,77E-09
124	5030	TAGT-8	7,03E-10
124	5030	TAGT-8M	4,27E-09
124	5037	TAGT-8	1,06E-09
124	5037	TAGT-8M	4,36E-09
124	5039	TAGT-8	4,30E-10
124	5039	TAGT-8M	2,69E-09
124	5040	TAGT-8	4,37E-10
124	5040	TAGT-8M	3,13E-09
124	5045	TAGT-8	1,00E-09
124	5045	TAGT-8M	3,91E-09
124	5048	TAGT-8	5,10E-10
124	5048	TAGT-8M	2,52E-09
124	5066	TAGT-8	5,23E-09
124	5066	TAGT-8M	9,99E-09
124	5070	TAGT-8	1,34E-09
124	5070	TAGT-8M	6,63E-09
124	5994	TAGT-12	1,58E-08
124	7442	TAGT-9	6,83E-09
93	4062	TAGT-10	2,11E-08
93	4132	TAGT-6	<1,0E-12
93	4201	TAGT-6	1,41E-08
93	5300	TAGT-6	1,53E-08
93	5694	TAGT-11	9,45E-09
93	5906	TAGT-12	1,50E-08
93	5926	TAGT-12	3,23E-08

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
93	7078	TAGT-6	2,52E-08
93	7087	TAGT-6	6,96E-08
93	7120	TAGT-6	3,45E-08
93	7190	TAGT-6	1,03E-08
93	7271	TAGT-5	3,13E-08
82	4048	TAGT-10	3,24E-09
82	4051	TAGT-10	1,80E-08
82	4723	TAGT-10	9,11E-10
82	4733	TAGT-10	3,05E-10
82	4734	TAGT-10	5,72E-10
82	4767	TAGT-10	2,77E-10
82	4771	TAGT-10	7,23E-10
82	4797	TAGT-10	5,63E-10
82	4807	TAGT-10	1,17E-09
82	5346	TAGT-6	1,61E-08
82	6221	TAGT-10	6,92E-10
130	4813	TAGT-12	2,45E-10
130	5113	TAGT-12	6,80E-09
130	5114	TAGT-12	3,42E-08
130	5116	TAGT-12	1,46E-08
130	5119	TAGT-12	7,54E-09
130	5121	TAGT-12	9,29E-09
130	5123	TAGT-12	5,67E-09
130	5125	TAGT-12	2,42E-08
130	5128	TAGT-12	7,12E-09
130	5138	TAGT-12	8,55E-09
116	4752	TAGT-10	3,34E-09
116	6194	TAGT-10	2,49E-10
116	6196	TAGT-10	<1,0E-12
116	6202	TAGT-10	1,03E-09
116	6204	TAGT-10	6,46E-09
116	6208	TAGT-10	3,50E-09

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
116	6210	TAGT-10	5,17E-10
116	6212	TAGT-10	2,25E-09
116	6214	TAGT-10	1,51E-09
116	6217	TAGT-10	4,99E-09
132	4032	TAGT-8	5,11E-09
132	4032	TAGT-8M	4,84E-09
132	4050	TAGT-10	1,65E-08
132	5012	TAGT-8	1,76E-09
132	5012	TAGT-8M	2,03E-09
132	5014	TAGT-8	2,43E-09
132	5014	TAGT-8M	3,87E-09
132	5016	TAGT-8	3,56E-09
132	5016	TAGT-8M	2,84E-09
132	5022	TAGT-8	3,68E-09
132	5022	TAGT-8M	3,03E-09
132	5024	TAGT-8	4,52E-09
132	5024	TAGT-8M	3,48E-09
132	5041	TAGT-8	1,68E-09
132	5041	TAGT-8M	1,67E-09
132	5074	TAGT-8	4,31E-09
132	5074	TAGT-8M	2,98E-09
132	5082	TAGT-8	4,79E-09
132	5082	TAGT-8M	3,23E-09
53	4052	TAGT-10	9,73E-09
53	4059	TAGT-10	3,30E-07
53	5094	TAGT-10	4,34E-08
53	5095	TAGT-10	1,27E-08
53	5097	TAGT-10	1,27E-08
53	5099	TAGT-10	4,20E-08
53	5109	TAGT-10	2,59E-08
53	5280	TAGT-1	8,43E-09
53	5936	TAGT-10	1,75E-08

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
89	4045	TAGT-8	1,10E-09
89	4123	TAGT-6	5,98E-09
89	4125	TAGT-6	<1,0E-12
89	5910	TAGT-12	3,30E-08
89	5920	TAGT-12	1,88E-08
89	5929	TAGT-12	3,20E-08
89	7079	TAGT-6	2,99E-08
89	7133	TAGT-6	4,03E-08
89	7219	TAGT-12	1,44E-08
134	3898	TAGT-11	1,83E-08
134	4925	TAGT-7	1,32E-08
134	5149	TAGT-11	2,91E-09
134	5159	TAGT-11	4,09E-09
134	5160	TAGT-11	8,07E-09
134	5162	TAGT-11	9,87E-09
134	5165	TAGT-11	4,06E-09
134	5752	TAGT-11	6,33E-09
134	7231	TAGT-12	3,38E-09
66	4161	TAGT-8	2,98E-08
66	4180	TAGT-10	7,39E-08
66	4809	TAGT-12	3,69E-10
66	4847	TAGT-12	3,64E-10
66	4879	TAGT-12	3,13E-09
66	6533	TAGT-3	2,62E-08
66	7372	TAGT-5	7,27E-10
66	7386	TAGT-5	1,32E-08
122	3757	TAGT-6	1,84E-08
122	3869	TAGT-11	2,35E-08
122	4163	TAGT-8	1,37E-08
122	4828	TAGT-12	1,10E-09
122	5103	TAGT-10	2,67E-09
122	5163	TAGT-11	1,71E-08

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
122	5740	TAGT-11	7,26E-09
123	3762	TAGT-6	3,04E-08
123	3780	TAGT-8	1,47E-09
123	3865	TAGT-11	9,48E-09
123	7030	TAGT-8	3,47E-08
123	7035	TAGT-8	3,04E-09
123	7055	TAGT-8	7,57E-10
123	7358	TAGT-3	5,15E-08
128	4101	TAGT-8	2,12E-09
128	4661	TAGT-8	1,62E-09
128	4792	TAGT-10	7,39E-09
128	5997	TAGT-12	8,51E-09
128	7040	TAGT-8	2,72E-08
128	7221	TAGT-12	5,58E-09
128	7228	TAGT-12	7,62E-09
131	4103	TAGT-8	3,59E-10
131	7215	TAGT-12	1,61E-08
131	7229	TAGT-12	8,91E-09
131	7243	TAGT-12	4,95E-09
131	7244	TAGT-12	1,05E-08
131	7254	TAGT-12	1,07E-08
131	7258	TAGT-12	9,72E-09
65	4037	TAGT-8	5,53E-09
65	4823	TAGT-12	2,62E-09
65	5292	TAGT-1	1,57E-08
65	5741	TAGT-11	1,91E-08
65	7239	TAGT-12	2,40E-08
65	7433	TAGT-9	1,67E-08
109	6179	TAGT-10	1,99E-09
109	6184	TAGT-10	<1,0E-12
109	6188	TAGT-10	8,76E-09
109	6189	TAGT-10	2,38E-10

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
109	6216	TAGT-10	6,58E-10
109	6539	TAGT-4	3,45E-09
72	5301	TAGT-6	2,61E-07
72	5326	TAGT-6	7,84E-07
72	5420	TAGT-6	1,41E-08
72	5710	TAGT-11	1,01E-08
72	5746	TAGT-11	5,00E-09
87	4216	TAGT-6	2,59E-08
87	5320	TAGT-6	6,13E-07
87	5408	TAGT-6	2,36E-08
87	7183	TAGT-6	1,48E-08
87	7201	TAGT-6	3,26E-08
105	5218	TAGT-1	6,04E-09
105	5316	TAGT-6	1,14E-08
105	5513	TAGT-2	1,07E-09
105	6543	TAGT-3	6,78E-08
105	7427	TAGT-9	5,58E-09
118	4851	TAGT-12	3,84E-10
118	7025	TAGT-8	4,87E-08
118	7036	TAGT-8	1,59E-08
118	7037	TAGT-8	2,10E-08
118	7047	TAGT-8	2,15E-08
60	5226	TAGT-1	8,36E-09
60	5281	TAGT-1	4,70E-09
60	5425	TAGT-9	2,15E-08
60	5744	TAGT-11	1,14E-08
67	4026	TAGT-8	3,08E-09
67	4820	TAGT-12	3,96E-09
67	4839	TAGT-12	6,16E-09
67	7274	TAGT-5	1,63E-08
70	4041	TAGT-8	1,54E-09
70	4844	TAGT-12	6,95E-10

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
70	7159	TAGT-6	3,79E-08
70	7380	TAGT-5	1,24E-08
84	7204	TAGT-5	2,33E-09
84	7323	TAGT-5	3,23E-09
84	7373	TAGT-5	5,13E-09
84	7378	TAGT-5	5,66E-09
85	7260	TAGT-5	2,30E-09
85	7365	TAGT-5	1,82E-09
85	7369	TAGT-5	2,46E-09
85	7374	TAGT-5	1,97E-08
92	4073	TAGT-6	<1,0E-12
92	5355	TAGT-6	8,71E-10
92	7080	TAGT-6	2,44E-08
92	7081	TAGT-6	4,31E-08
100	5328	TAGT-6	3,42E-07
100	5417	TAGT-6	4,04E-08
100	5974	TAGT-12	5,02E-08
100	5977	TAGT-12	2,70E-08
103	4075	TAGT-6	<1,0E-12
103	5961	TAGT-12	2,41E-08
103	5993	TAGT-12	1,13E-08
103	7255	TAGT-12	1,20E-08
104	5912	TAGT-12	1,68E-08
104	5923	TAGT-12	1,60E-08
104	5978	TAGT-12	3,25E-08
104	7226	TAGT-12	7,57E-09
106	4141	TAGT-6	<1,0E-12
106	4222	TAGT-6	5,55E-08
106	5321	TAGT-6	7,16E-07
106	7317	TAGT-5	2,02E-08
57	5303	TAGT-6	5,12E-09
57	5359	TAGT-6	7,10E-10

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
57	5365	TAGT-6	2,56E-09
61	5230	TAGT-1	9,21E-09
61	5271	TAGT-1	1,24E-08
61	7207	TAGT-5	4,99E-10
71	5336	TAGT-6	6,04E-07
71	5418	TAGT-6	2,02E-08
71	5438	TAGT-9	9,30E-09
75	5194	TAGT-1	1,29E-08
75	5235	TAGT-1	1,41E-08
75	5403	TAGT-6	8,26E-09
77	4063	TAGT-10	1,90E-08
77	4067	TAGT-10	1,97E-08
77	7429	TAGT-9	2,12E-08
79	5353	TAGT-6	1,61E-08
79	7419	TAGT-9	1,72E-08
79	7431	TAGT-9	3,53E-08
80	7276	TAGT-5	1,02E-08
80	7311	TAGT-5	9,20E-09
80	7371	TAGT-5	2,31E-08
94	5371	TAGT-6	3,97E-09
94	7088	TAGT-6	4,36E-08
94	7100	TAGT-6	3,50E-08
95	5236	TAGT-1	1,49E-08
95	5983	TAGT-12	2,09E-08
95	7128	TAGT-6	3,97E-08
96	7077	TAGT-6	1,88E-08
96	7107	TAGT-6	1,22E-07
96	7109	TAGT-6	3,20E-08
10	3761	TAGT-6	9,65E-08
10	4217	TAGT-6	9,67E-08
10	4218	TAGT-6	2,85E-08
108	4034	TAGT-8	4,27E-09

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
108	5351	TAGT-6	7,29E-09
108	5357	TAGT-6	7,14E-09
111	4827	TAGT-12	1,51E-09
111	4834	TAGT-12	9,68E-10
111	4875	TAGT-12	1,03E-09
112	4025	TAGT-8	2,89E-09
112	5930	TAGT-12	5,66E-09
112	5932	TAGT-12	1,12E-08
113	4116	TAGT-10	<1,0E-12
113	4863	TAGT-12	6,63E-10
113	5980	TAGT-12	1,14E-08
114	5921	TAGT-12	8,01E-09
114	5968	TAGT-12	1,27E-08
114	5990	TAGT-12	1,15E-08
120	6180	TAGT-10	6,11E-09
120	6190	TAGT-10	2,55E-09
120	6203	TAGT-10	1,05E-08
133	5935	TAGT-12	8,78E-09
133	6008	TAGT-12	5,10E-08
133	7222	TAGT-12	1,26E-09
54	7277	TAGT-5	2,56E-09
54	7390	TAGT-5	1,44E-09
55	5238	TAGT-1	5,04E-08
55	5370	TAGT-6	1,91E-09
56	5285	TAGT-1	1,42E-08
56	5310	TAGT-6	5,72E-09
58	5314	TAGT-6	8,39E-09
58	5342	TAGT-6	3,89E-08
59	5202	TAGT-1	1,50E-08
59	7032	TAGT-8	2,08E-08
62	5220	TAGT-1	5,03E-09
62	7163	TAGT-6	1,26E-08

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
64	5211	TAGT-1	2,11E-09
64	5584	TAGT-2	1,76E-09
68	4177	TAGT-8	1,48E-08
68	5234	TAGT-1	1,28E-08
69	4838	TAGT-12	2,52E-09
69	7166	TAGT-6	1,24E-08
73	4878	TAGT-12	4,07E-09
73	5315	TAGT-6	2,10E-06
74	3760	TAGT-6	1,26E-08
76	5297	TAGT-6	1,77E-06
76	5745	TAGT-11	1,06E-08
78	4058	TAGT-10	1,13E-08
78	5291	TAGT-1	6,57E-09
81	5212	TAGT-1	9,19E-09
81	5568	TAGT-2	1,14E-09
83	5411	TAGT-6	1,25E-08
83	5565	TAGT-2	3,02E-09
86	4129	TAGT-6	<1,0E-12
86	6473	TAGT-4	2,30E-08
88	5905	TAGT-12	3,83E-08
88	5919	TAGT-12	2,38E-08
90	4029	TAGT-8	1,89E-09
90	7097	TAGT-6	2,43E-08
91	5272	TAGT-1	2,49E-08
91	7242	TAGT-12	1,71E-08
97	5915	TAGT-12	1,82E-08
97	5964	TAGT-12	1,40E-08
98	4131	TAGT-6	<1,0E-12
98	5347	TAGT-6	1,21E-08
99	7090	TAGT-6	5,55E-08
102	6004	TAGT-12	5,50E-08
102	7251	TAGT-12	2,69E-08

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
107	4133	TAGT-6	3,90E-10
107	7262	TAGT-5	2,63E-09
115	7310	TAGT-5	1,41E-08
115	7379	TAGT-5	5,43E-09
119	6193	TAGT-10	3,18E-09
119	6220	TAGT-10	3,45E-09
125	4030	TAGT-8	4,90E-09
125	7038	TAGT-8	2,33E-08
127	7044	TAGT-8	1,12E-09
127	7045	TAGT-8	1,11E-09
135	4204	TAGT-10	6,83E-09
135	4204	TAGT-10M	6,89E-09
135	5423	TAGT-9	4,90E-09
136	4861	TAGT-12	5,11E-09
136	7129	TAGT-6	1,90E-08
139 e 110	4181	TAGT-10	4,27E-08
139 e 110	4693	TAGT-10	4,87E-10
139 e 110	4696	TAGT-10	4,58E-10
139 e 110	4697	TAGT-10	6,21E-10
139 e 110	4698	TAGT-10	5,70E-10
139 e 110	4700	TAGT-10	2,62E-10
139 e 110	4701	TAGT-10	5,60E-10
139 e 110	4702	TAGT-10	5,02E-10
139 e 110	4703	TAGT-10	2,85E-10
139 e 110	4704	TAGT-10	6,65E-10
139 e 110	4705	TAGT-10	3,02E-10
139 e 110	4706	TAGT-10	2,50E-10
139 e 110	4707	TAGT-10	4,29E-10
139 e 110	4708	TAGT-10	5,29E-10
139 e 110	4710	TAGT-10	6,26E-10
139 e 110	4714	TAGT-10	4,46E-10
139 e 110	4717	TAGT-10	4,61E-10

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
139 e 110	4718	TAGT-10	5,32E-10
139 e 110	4722	TAGT-10	7,46E-10
139 e 110	4725	TAGT-10	4,84E-10
139 e 110	4729	TAGT-10	8,80E-10
139 e 110	4731	TAGT-10	4,67E-10
139 e 110	4732	TAGT-10	3,33E-10
139 e 110	4738	TAGT-10	5,34E-10
139 e 110	4744	TAGT-10	3,73E-10
139 e 110	4748	TAGT-10	3,92E-10
139 e 110	4749	TAGT-10	2,55E-10
139 e 110	4750	TAGT-10	7,86E-10
139 e 110	4753	TAGT-10	3,43E-10
139 e 110	4759	TAGT-10	6,59E-10
139 e 110	4766	TAGT-10	4,09E-10
139 e 110	4788	TAGT-10	2,88E-10
139 e 110	4794	TAGT-10	5,56E-10
139 e 110	4803	TAGT-10	1,88E-10
139 e 110	4805	TAGT-10	4,26E-10
139 e 110	4808	TAGT-10	8,28E-10
139 e 110	4909	TAGT-10	2,90E-10
139 e 110	6191	TAGT-10	6,58E-11
8 e 126	4033	TAGT-8	8,75E-10
8 e 126	4614	TAGT-8	3,53E-10
8 e 126	4615	TAGT-8	2,28E-10
8 e 126	4617	TAGT-8	2,88E-10
8 e 126	4622	TAGT-8	2,74E-10
8 e 126	4627	TAGT-8	1,82E-10
8 e 126	4631	TAGT-8	1,83E-10
8 e 126	4633	TAGT-8	3,22E-10
8 e 126	4634	TAGT-8	2,07E-10
8 e 126	4638	TAGT-8	3,14E-10
8 e 126	4642	TAGT-8	1,89E-10

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
8 e 126	4644	TAGT-8	2,48E-10
8 e 126	4645	TAGT-8	2,96E-10
8 e 126	4650	TAGT-8	3,57E-10
8 e 126	4651	TAGT-8	3,01E-10
8 e 126	4652	TAGT-8	2,94E-10
8 e 126	4654	TAGT-8	2,32E-10
8 e 126	4658	TAGT-8	1,42E-10
8 e 126	4665	TAGT-8	3,69E-10
8 e 126	4673	TAGT-8	3,23E-10
8 e 126	4674	TAGT-8	5,02E-10
8 e 126	4681	TAGT-8	5,43E-10
8 e 126	4689	TAGT-8	1,63E-10
8 e 126	4690	TAGT-8	4,67E-10
8 e 126	7043	TAGT-8	1,34E-08
8 e 126	BH3002	TAGT-8	2,51E-10
8 e 126	BH3004	TAGT-8	3,00E-10
8 e 126	BH3005	TAGT-8	3,46E-10
8 e 126	BH3006	TAGT-8	1,94E-10
13 e 129	4084	TAGT-8	2,94E-09
13 e 129	4618	TAGT-8	1,08E-09
13 e 129	4620	TAGT-8	3,48E-10
13 e 129	4623	TAGT-8	4,85E-10
13 e 129	4624	TAGT-8	1,00E-12
13 e 129	4625	TAGT-8	4,02E-10
13 e 129	4630	TAGT-8	2,67E-10
13 e 129	4653	TAGT-8	3,27E-10
13 e 129	4659	TAGT-8	2,12E-10
13 e 129	4662	TAGT-8	8,98E-10
13 e 129	4666	TAGT-8	1,17E-09
13 e 129	4668	TAGT-8	5,79E-10
13 e 129	4670	TAGT-8	8,21E-10
13 e 129	4675	TAGT-8	1,00E-12

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
13 e 129	4676	TAGT-8	1,62E-10
13 e 129	4678	TAGT-8	5,98E-10
13 e 129	4683	TAGT-8	8,97E-10
13 e 129	4684	TAGT-8	6,69E-10
13 e 129	4685	TAGT-8	4,78E-10
13 e 129	4686	TAGT-8	4,78E-10
13 e 129	4687	TAGT-8	4,08E-10
31 e 124	4027	TAGT-8	1,55E-09
31 e 124	4027	TAGT-8M	3,81E-09
31 e 124	5020	TAGT-8	8,78E-10
31 e 124	5020	TAGT-8M	7,00E-09
31 e 124	5023	TAGT-8	9,46E-10
31 e 124	5023	TAGT-8M	5,77E-09
31 e 124	5030	TAGT-8	7,03E-10
31 e 124	5030	TAGT-8M	4,27E-09
31 e 124	5037	TAGT-8	1,06E-09
31 e 124	5037	TAGT-8M	4,36E-09
31 e 124	5039	TAGT-8	4,30E-10
31 e 124	5039	TAGT-8M	2,69E-09
31 e 124	5040	TAGT-8	4,37E-10
31 e 124	5040	TAGT-8M	3,13E-09
31 e 124	5045	TAGT-8	1,00E-09
31 e 124	5045	TAGT-8M	3,91E-09
31 e 124	5048	TAGT-8	5,10E-10
31 e 124	5048	TAGT-8M	2,52E-09
31 e 124	5066	TAGT-8	5,23E-09
31 e 124	5066	TAGT-8M	9,99E-09
31 e 124	5070	TAGT-8	1,34E-09
31 e 124	5070	TAGT-8M	6,63E-09
25 e 130	4813	TAGT-12	2,45E-10
25 e 130	5113	TAGT-12	6,80E-09
25 e 130	5114	TAGT-12	3,42E-08

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
25 e 130	5116	TAGT-12	1,46E-08
25 e 130	5119	TAGT-12	7,54E-09
25 e 130	5121	TAGT-12	9,29E-09
25 e 130	5123	TAGT-12	5,67E-09
25 e 130	5125	TAGT-12	2,42E-08
25 e 130	5128	TAGT-12	7,12E-09
25 e 130	5138	TAGT-12	8,55E-09
150 e 132	4032	TAGT-8	5,11E-09
150 e 132	4032	TAGT-8M	4,84E-09
150 e 132	5012	TAGT-8	1,76E-09
150 e 132	5012	TAGT-8M	2,03E-09
150 e 132	5014	TAGT-8	2,43E-09
150 e 132	5014	TAGT-8M	3,87E-09
150 e 132	5016	TAGT-8	3,56E-09
150 e 132	5016	TAGT-8M	2,84E-09
150 e 132	5022	TAGT-8	3,68E-09
150 e 132	5022	TAGT-8M	3,03E-09
150 e 132	5024	TAGT-8	4,52E-09
150 e 132	5024	TAGT-8M	3,48E-09
150 e 132	5041	TAGT-8	1,68E-09
150 e 132	5041	TAGT-8M	1,67E-09
150 e 132	5074	TAGT-8	4,31E-09
150 e 132	5074	TAGT-8M	2,98E-09
150 e 132	5082	TAGT-8	4,79E-09
150 e 132	5082	TAGT-8M	3,23E-09
158 e 162	5962	TAGT-12	8,06E-08
158 e 162	5996	TAGT-12	2,21E-08
158 e 162	6000	TAGT-12	7,86E-08
158 e 162	7210	TAGT-12	9,85E-09
158 e 162	7218	TAGT-12	1,49E-08
158 e 162	7225	TAGT-12	9,53E-09
158 e 162	7241	TAGT-12	6,43E-09

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
158 e 162	7247	TAGT-12	8,93E-09
12 e 82	4048	TAGT-10	3,24E-09
12 e 82	4723	TAGT-10	9,11E-10
12 e 82	4733	TAGT-10	3,05E-10
12 e 82	4734	TAGT-10	5,72E-10
12 e 82	4767	TAGT-10	2,77E-10
12 e 82	4771	TAGT-10	7,23E-10
12 e 82	4797	TAGT-10	5,63E-10
12 e 82	4807	TAGT-10	1,17E-09
149 e 117	4031	TAGT-8	1,06E-09
149 e 117	5126	TAGT-8	9,54E-09
149 e 117	5129	TAGT-8	1,12E-09
149 e 117	5132	TAGT-8	3,06E-09
149 e 117	5145	TAGT-8	7,00E-09
149 e 117	7068	TAGT-8	1,11E-08
149 e 117	7073	TAGT-8	3,19E-09
7 e 134	3898	TAGT-11	1,83E-08
7 e 134	5149	TAGT-11	2,91E-09
7 e 134	5159	TAGT-11	4,09E-09
7 e 134	5160	TAGT-11	8,07E-09
7 e 134	5162	TAGT-11	9,87E-09
7 e 134	5165	TAGT-11	4,06E-09
154 e 63	4812	TAGT-12	2,89E-09
154 e 63	4904	TAGT-12	5,39E-09
154 e 63	5115	TAGT-12	1,16E-08
154 e 63	5421	TAGT-9	1,05E-08
154 e 63	5422	TAGT-9	5,12E-09
158 e 161	5922	TAGT-12	1,95E-08
158 e 161	7135	TAGT-6	3,17E-08
158 e 161	7245	TAGT-12	1,38E-08
158 e 161	7246	TAGT-12	6,22E-09
158 e 161	7252	TAGT-12	9,56E-09

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
26 e 53	4052	TAGT-10	9,73E-09
26 e 53	5094	TAGT-10	4,34E-08
26 e 53	5097	TAGT-10	1,27E-08
26 e 53	5109	TAGT-10	2,59E-08
151 e 53	4059	TAGT-10	3,30E-07
151 e 53	5095	TAGT-10	1,27E-08
151 e 53	5099	TAGT-10	4,20E-08
151 e 53	5936	TAGT-10	1,75E-08
157 e 63	4036	TAGT-8	3,13E-09
157 e 63	4096	TAGT-8	2,70E-09
157 e 63	5323	TAGT-6	1,04E-08
157 e 63	7391	TAGT-5	1,35E-08
1 e 122	3757	TAGT-6	1,84E-08
1 e 122	3869	TAGT-11	2,35E-08
1 e 122	5103	TAGT-10	2,67E-09
1 e 122	5163	TAGT-11	1,71E-08
34 e 63	4836	TAGT-12	2,49E-09
34 e 63	4852	TAGT-12	2,26E-09
34 e 63	4876	TAGT-12	7,75E-09
50 e 162	7240	TAGT-12	1,17E-08
50 e 162	7256	TAGT-12	7,08E-09
50 e 162	7257	TAGT-12	1,11E-08
158 e 63	5387	TAGT-8	1,13E-09
158 e 63	5985	TAGT-12	3,92E-08
158 e 63	5986	TAGT-12	4,65E-08
158 e 104	5912	TAGT-12	1,68E-08
158 e 104	5923	TAGT-12	1,60E-08
158 e 104	7226	TAGT-12	7,57E-09
5 e 121	4060	TAGT-10	1,10E-08
5 e 121	4798	TAGT-10	4,35E-09
5 e 121	6219	TAGT-10	3,15E-09
6 e 116	4752	TAGT-10	3,34E-09

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
6 e 116	6210	TAGT-10	5,17E-10
6 e 116	6212	TAGT-10	2,25E-09
138 e 63	4840	TAGT-12	2,08E-09
138 e 63	5722	TAGT-11	3,08E-08
138 e 63	7385	TAGT-5	3,26E-09
7 e 121	4065	TAGT-10	4,31E-08
7 e 121	4182	TAGT-10	4,24E-09
7 e 121	4741	TAGT-10	1,66E-09
145 e 128	4101	TAGT-8	2,12E-09
145 e 128	4661	TAGT-8	1,62E-09
145 e 128	4792	TAGT-10	7,39E-09
17 e 63	4818	TAGT-12	1,02E-09
17 e 63	4841	TAGT-12	4,50E-10
22 e 61	5271	TAGT-1	1,24E-08
22 e 61	7207	TAGT-5	4,99E-10
25 e 101	4217	TAGT-6	9,67E-08
25 e 101	4218	TAGT-6	2,85E-08
25 e 114	5968	TAGT-12	1,27E-08
25 e 114	5990	TAGT-12	1,15E-08
29 e 112	5930	TAGT-12	5,66E-09
29 e 112	5932	TAGT-12	1,12E-08
31 e 63	5658	TAGT-11	2,61E-10
31 e 63	7394	TAGT-5	8,75E-09
152 e 63	4897	TAGT-12	6,83E-10
152 e 63	4901	TAGT-12	3,19E-09
153 e 63	4817	TAGT-12	2,06E-09
153 e 63	7316	TAGT-5	2,04E-08
155 e 67	4026	TAGT-8	3,08E-09
155 e 67	7274	TAGT-5	1,63E-08
156 e 89	7079	TAGT-6	2,99E-08
156 e 89	7133	TAGT-6	4,03E-08
156 e 100	5417	TAGT-6	4,04E-08

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
156 e 100	5974	TAGT-12	5,02E-08
157 e 94	7088	TAGT-6	4,36E-08
157 e 94	7100	TAGT-6	3,50E-08
48 e 58	5314	TAGT-6	8,39E-09
48 e 58	5342	TAGT-6	3,89E-08
50 e 89	5929	TAGT-12	3,20E-08
50 e 89	7219	TAGT-12	1,44E-08
50 e 163	5999	TAGT-12	6,29E-08
50 e 163	7235	TAGT-12	2,18E-08
158 e 160	5911	TAGT-12	3,35E-08
158 e 160	7216	TAGT-12	1,88E-08
158 e 87	4216	TAGT-6	2,59E-08
158 e 87	7201	TAGT-6	3,26E-08
158 e 92	7080	TAGT-6	2,44E-08
158 e 92	7081	TAGT-6	4,31E-08
158 e 93	7078	TAGT-6	2,52E-08
158 e 93	7087	TAGT-6	6,96E-08
158 e 97	5915	TAGT-12	1,82E-08
158 e 97	5964	TAGT-12	1,40E-08
158 e 103	5961	TAGT-12	2,41E-08
158 e 103	7255	TAGT-12	1,20E-08
158 e 164	7211	TAGT-12	1,26E-08
158 e 164	7220	TAGT-12	9,12E-09
51 e 162	4074	TAGT-6	1,95E-08
51 e 162	7237	TAGT-12	2,13E-08
137 e 54	7277	TAGT-5	2,56E-09
137 e 54	7390	TAGT-5	1,44E-09
3 e 127	7044	TAGT-8	1,12E-09
3 e 127	7045	TAGT-8	1,11E-09
4 e 85	7260	TAGT-5	2,30E-09
4 e 85	7374	TAGT-5	1,97E-08
4 e 110	6183	TAGT-10	2,70E-09

HVR SEQ ID NO(S):	ID de Hit	Antígeno	Kd (M)
4 e 110	6206	TAGT-10	3,44E-09
138 e 123	3762	TAGT-6	3,04E-08
138 e 123	3865	TAGT-11	9,48E-09
139 e 109	6184	TAGT-10	<1,0E-12
139 e 109	6216	TAGT-10	6,58E-10
139 e 121	6187	TAGT-10	2,74E-08
139 e 121	6197	TAGT-10	8,56E-09
8 e 120	6190	TAGT-10	2,55E-09
8 e 120	6203	TAGT-10	1,05E-08
140 e 131	7215	TAGT-12	1,61E-08
140 e 131	7243	TAGT-12	4,95E-09
141 e 116	6204	TAGT-10	6,46E-09
141 e 116	6214	TAGT-10	1,51E-09
142 e 159	5554	TAGT-2	2,88E-09
142 e 159	5622	TAGT-2	3,06E-09
143 e 116	6194	TAGT-10	2,49E-10
143 e 116	6196	TAGT-10	<1,0E-12
144 e 121	6185	TAGT-10	1,57E-09
144 e 121	6209	TAGT-10	3,35E-09
146 e 110	4055	TAGT-10	1,07E-08
146 e 110	4743	TAGT-10	7,40E-09
147 e 133	5935	TAGT-12	8,78E-09
147 e 133	6008	TAGT-12	5,10E-08
148 e 63	5195	TAGT-1	2,62E-08
148 e 63	5290	TAGT-1	6,73E-09
13 e 118	7025	TAGT-8	4,87E-08
13 e 118	7037	TAGT-8	2,10E-08

[202] Uma HVR-H1 que compreende SEQ ID NO:16 foi usada em 8 hits exclusivos. Com o uso desta mesma sequência HVR-H1, porém sequências diferentes das outras HVRs, aqueles 8 hits foram capazes de se ligar a 5 antígenos alvos diferentes. IDs de hit exemplificativos 4034, 6010 e 7183,

que se ligam a TAGT-8, TAGT-12 e TAGT-6, respectivamente, continham uma HVR-H1 que compreende a SEQ ID NO:16.

[203] Uma HVR-H2 que compreende SEQ ID NO:63 foi usada em 40 hits exclusivos. Com o uso desta mesma sequência HVR-H2, porém sequências diferentes das outras HVRs, aqueles 40 hits foram capazes de se ligar a 7 antígenos alvos diferentes. IDs de hit exemplificativos 4036, 5115 e 5404, que se ligam a TAGT-8, TAGT-12 e TAGT-6, respectivamente, continham uma HVR-H2 que compreende a SEQ ID NO:63.

[204] IDs de hit exemplificativos 3757 e 5103 continham a mesma região variável de cadeia pesada, incluindo as mesmas sequências HVR-H1 e HVR-H2 (SEQ ID NOS: 1 e 122), porém quando combinados com domínios de cadeia leve variável diferentes, eles se ligam a dois antígenos alvo diferentes (TAGT-6 e TAGT-10, respectivamente). Dois hits adicionais com estas mesmas sequências HVR-H1 e HVR-H2 poderiam se ligar a outro antígeno alvo, TAGT-11.

[205] ID de hit exemplificativo 4027, que contém as sequências HVR-H1 e HVR-H2 da SEQ ID NOS:31 e 124, foi capaz de se ligar ao mesmo antígeno de duas espécies diferentes (TAGT-8H e TAGT-8M). Vários outros hits com estas mesmas sequências HVR-H1 e HVR-H2 demonstraram reatividade cruzada de espécies.

[206] A metodologia inovadora empregada para identificar o motivo dinâmico das regiões hipervariáveis redefinidas de anticorpos com base na variabilidade estrutural e de sequência levou ao projeto de um número limitado de componentes V_H que podem se ligar ao mesmo ou a múltiplos alvos diferentes dependendo do segmento V_L com o qual os componentes V_H estão emparelhados Os dados e anticorpos descritos no presente documento revelam que a biblioteca de cadeia pesada, usada como um conjunto inteiro ou um subconjunto, é robusta o suficiente para servir como o componente V_H para a

descoberta de anticorpos.

SEQUÊNCIAS

[207] Todas as sequências de polipeptídeos são apresentadas do N-terminal ao C-terminal, exceto de indicado de outro modo.

[208] Todas as sequências de polinucleotídeos são apresentadas de 5’ a 3’, exceto se indicado de outro modo.

Sequência HVR-H1 projetada 1: FTFTDYGIHWV (SEQ ID NO:1)

Sequência HVR-H1 projetada 2: FTFTGYAIHWV (SEQ ID NO:2)

Sequência HVR-H1 projetada 3: FTFTNYGIHWV (SEQ ID NO:3)

Sequência HVR-H1 projetada 4: YTFSDYAIHWV (SEQ ID NO:4)

Sequência HVR-H1 projetada 5: YTFSDYGIHWV (SEQ ID NO:5)

Sequência HVR-H1 projetada 6: YTFSGYAIHWV (SEQ ID NO:6)

Sequência HVR-H1 projetada 7: YTFSGYGIHWV (SEQ ID NO:7)

Sequência HVR-H1 projetada 8: YTFSNYGIHWV (SEQ ID NO:8)

Sequência HVR-H1 projetada 9: YTFSSYGIHWV (SEQ ID NO:9)

Sequência HVR-H1 projetada 10: YTFSGYWIHWV (SEQ ID NO:10)

Sequência HVR-H1 projetada 11: YTFSNYWIHWV (SEQ ID NO:11)

Sequência HVR-H1 projetada 12: FTFSGYWIHWV (SEQ ID NO:12)

Sequência HVR-H1 projetada 13: FTFSNYWIHWV (SEQ ID NO:13)

Sequência HVR-H1 projetada 14: YTFSDYWIHWV (SEQ ID NO:14)

Sequência HVR-H1 projetada 15: YSISSGHHWAWI (SEQ ID NO:15)

Sequência HVR-H1 projetada 16: YSISSGHYWNWI (SEQ ID

NO:16)

Sequência HVR-H1 projetada 17: YSISSGHYWSWI (SEQ ID NO:17)

Sequência HVR-H1 projetada 18: YSISSGHYWTWI (SEQ ID NO:18)

Sequência HVR-H1 projetada 19: YSISSGYHWAWI (SEQ ID NO:19)

Sequência HVR-H1 projetada 20: YSISSGYHWDWI (SEQ ID NO:20)

Sequência HVR-H1 projetada 21: YSISSGYHWGWI (SEQ ID NO:21)

Sequência HVR-H1 projetada 22: YSISSGYHWNWI (SEQ ID NO:22)

Sequência HVR-H1 projetada 23: YSISSGYHWSWI (SEQ ID NO:23)

Sequência HVR-H1 projetada 24: YSISSGHHWDWI (SEQ ID NO:24)

Sequência HVR-H1 projetada 25: YSISSGYYWDWI (SEQ ID NO:25)

Sequência HVR-H1 projetada 26: YSISSGYYWNWI (SEQ ID NO:26)

Sequência HVR-H1 projetada 27: YSISSGYYWTWI (SEQ ID NO:27)

Sequência HVR-H1 projetada 28: YSITSGHHWAWI (SEQ ID NO:28)

Sequência HVR-H1 projetada 29: YSITSGHHWDWI (SEQ ID NO:29)

Sequência HVR-H1 projetada 30: YSITSGHHWGWI (SEQ ID

NO:30)

Sequência HVR-H1 projetada 31: YSITSGHHWNWI (SEQ ID NO:31)

Sequência HVR-H1 projetada 32: YSITSGHHWSWI (SEQ ID NO:32)

Sequência HVR-H1 projetada 33: YSISSGHHWGWI (SEQ ID NO:33)

Sequência HVR-H1 projetada 34: YSITSGHYWAWI (SEQ ID NO:34)

Sequência HVR-H1 projetada 35: YSITSGHYWDWI (SEQ ID NO:35)

Sequência HVR-H1 projetada 36: YSITSGHYWGWI (SEQ ID NO:36)

Sequência HVR-H1 projetada 37: YSITSGHYWNWI (SEQ ID NO:37)

Sequência HVR-H1 projetada 38: YSITSGHYWSWI (SEQ ID NO:38)

Sequência HVR-H1 projetada 39: YSITSGYHWAWI (SEQ ID NO:39)

Sequência HVR-H1 projetada 40: YSITSGYHWGWI (SEQ ID NO:40)

Sequência HVR-H1 projetada 41: YSISSGHHWNWI (SEQ ID NO:41)

Sequência HVR-H1 projetada 42: YSITSGYHWNWI (SEQ ID NO:42)

Sequência HVR-H1 projetada 43: YSITSGYHWSWI (SEQ ID NO:43)

Sequência HVR-H1 projetada 44: YSITSGYYWDWI (SEQ ID

NO:44)

Sequência HVR-H1 projetada 45: YSISSGHHWTWI (SEQ ID NO:45)

Sequência HVR-H1 projetada 46: YSISSGHYWDWI (SEQ ID NO:46)

Sequência HVR-H1 projetada 47: FSLSTSGVAVSWI (SEQ ID NO:47)

Sequência HVR-H1 projetada 48: FSLSTGGVAVGWI (SEQ ID NO:48)

Sequência HVR-H1 projetada 49: FSLSTGGVAVSWI (SEQ ID NO:49)

Sequência HVR-H1 projetada 50: FSLSTGGVGVAWI (SEQ ID NO:50)

Sequência HVR-H1 projetada 51: FSLSTGGVGVSWI (SEQ ID NO:51)

Sequência HVR-H1 projetada 52: FSLSTSGVAVAWI (SEQ ID NO:52)

Sequência HVR-H1 projetada 53: FTFSDYAIHWV (SEQ ID NO:137)

Sequência HVR-H1 projetada 54: FTFSDYGIHWV (SEQ ID NO:138)

Sequência HVR-H1 projetada 55: YTFSNYAIHWV (SEQ ID NO:139)

Sequência HVR-H1 projetada 56: YTFSSYAIHWV (SEQ ID NO:140)

Sequência HVR-H1 projetada 57: YTFTDYAIHWV (SEQ ID NO:141)

Sequência HVR-H1 projetada 58: YTFTDYGIHWV (SEQ ID

NO:142)

Sequência HVR-H1 projetada 59: YTFTNYAIHWV (SEQ ID NO:143)

Sequência HVR-H1 projetada 60: YTFTNYGIHWV (SEQ ID NO:144)

Sequência HVR-H1 projetada 61: FTFSGYGIHWV (SEQ ID NO:145)

Sequência HVR-H1 projetada 62: FTFSNYAIHWV (SEQ ID NO:146)

Sequência HVR-H1 projetada 63: FTFSSYGIHWV (SEQ ID NO:147)

Sequência HVR-H1 projetada 64: FTFSDYWIHWV (SEQ ID NO:148)

Sequência HVR-H1 projetada 65: FTFTSYWIHWV (SEQ ID NO:149)

Sequência HVR-H1 projetada 66: YSISSGYYWGWI (SEQ ID NO:150)

Sequência HVR-H1 projetada 67: YSITSGYYWNWI (SEQ ID NO:151)

Sequência HVR-H1 projetada 68: YSITSGYYWSWI (SEQ ID NO:152)

Sequência HVR-H1 projetada 69: YSISSGHYWAWI (SEQ ID NO:153)

Sequência HVR-H1 projetada 70: YSISSGHYWGWI (SEQ ID NO:154)

Sequência HVR-H1 projetada 71: FSLSTSGVAVGWI (SEQ ID NO:155)

Sequência HVR-H1 projetada 72: FSLSTSGVGVAWI (SEQ ID

NO:156)

Sequência HVR-H1 projetada 73: FSLSTSGVGVGWI (SEQ ID NO:157)

Sequência HVR-H1 projetada 74: FSLSTGGVGVGWI (SEQ ID NO:158)

Sequência HVR-H2 projetada 1: LARIDWDDDKRYSPSLKSRL (SEQ ID NO:53)

Sequência HVR-H2 projetada 2: LALIDWDDDKRYSPSLKSRL (SEQ ID NO:54)

Sequência HVR-H2 projetada 3: LALIDWDDDKRYSTSLKSRL (SEQ ID NO:55)

Sequência HVR-H2 projetada 4: LALIDWDDDKYYSPSLKSRL (SEQ ID NO:56)

Sequência HVR-H2 projetada 5: LALIDWADDKYYSPSLKSRL (SEQ ID NO:57)

Sequência HVR-H2 projetada 6: LALIDWAGDKSYSTSLKSRL (SEQ ID NO:58)

Sequência HVR-H2 projetada 7: LARIDWDDDKYYSPSLKSRL (SEQ ID NO:59)

Sequência HVR-H2 projetada 8: LARIDWDDDKYYSTSLKSRL (SEQ ID NO:60)

Sequência HVR-H2 projetada 9: LARIDWDGDKYYSTSLKSRL (SEQ ID NO:61)

Sequência HVR-H2 projetada 10: IGDIYHSGSTYYSPSLKSRV (SEQ ID NO:62)

Sequência HVR-H2 projetada 11: IGEIYHSGSTYYSPSLKSRV (SEQ ID NO:63)

Sequência HVR-H2 projetada 12: IGEIYYSGSTYYSPSLKSRV

(SEQ ID NO:64)

Sequência HVR-H2 projetada 13: IGSIYHSGNTNYNPSLKSRV (SEQ ID NO:65)

Sequência HVR-H2 projetada 14: IGEIYHSGNTYYNPSLKSRV (SEQ ID NO:66)

Sequência HVR-H2 projetada 15: IGEIYHSGSTYYNPSLKSRV (SEQ ID NO:67)

Sequência HVR-H2 projetada 16: IGEIYYSGSTYYNPSLKSRV (SEQ ID NO:68)

Sequência HVR-H2 projetada 17: IGDIYHSGNTYYNPSLKSRV (SEQ ID NO:69)

Sequência HVR-H2 projetada 18: IGDIYHSGSTYYNPSLKSRV (SEQ ID NO:70)

Sequência HVR-H2 projetada 19: VSAISGYGDTTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:71)

Sequência HVR-H2 projetada 20: VSAISGYGGSTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:72)

Sequência HVR-H2 projetada 21: VSAISGYGGTTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:73)

Sequência HVR-H2 projetada 22: VSGISGAGDTTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:74)

Sequência HVR-H2 projetada 23: VSGISGDGDTTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:75)

Sequência HVR-H2 projetada 24: VSGISGDGGSTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:76)

Sequência HVR-H2 projetada 25: VSGISGYGDTTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:77)

Sequência HVR-H2 projetada 26: VSGISGYGGTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:78)

Sequência HVR-H2 projetada 27: VSVISGDGDTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:79)

Sequência HVR-H2 projetada 28: VSVISGYGGSTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:80)

Sequência HVR-H2 projetada 29: VSGISGDGSTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:81)

Sequência HVR-H2 projetada 30: VSGISGYGSTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:82)

Sequência HVR-H2 projetada 31: VSVISGSGSTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:83)

Sequência HVR-H2 projetada 32: VSVISGYGSSTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:84)

Sequência HVR-H2 projetada 33: VSVISGYGSTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:85)

Sequência HVR-H2 projetada 34: VSAISGYGSTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:86)

Sequência HVR-H2 projetada 35: VSSISGYGDTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:87)

Sequência HVR-H2 projetada 36: VSSISGYGGSTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:88)

Sequência HVR-H2 projetada 37: VSSISGYGGTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:89)

Sequência HVR-H2 projetada 38: VSYISGAGDTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:90)

Sequência HVR-H2 projetada 39: VSSISGAGDTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:91)

Sequência HVR-H2 projetada 40: VSYISGAGGTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:92)

Sequência HVR-H2 projetada 41: VSYISGDGDTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:93)

Sequência HVR-H2 projetada 42: VSYISGDGGSTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:94)

Sequência HVR-H2 projetada 43: VSYISGDGGTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:95)

Sequência HVR-H2 projetada 44: VSYISGSGDTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:96)

Sequência HVR-H2 projetada 45: VSSISGAGGSTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:97)

Sequência HVR-H2 projetada 46: VSYISGYGDTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:98)

Sequência HVR-H2 projetada 47: VSYISGYGGTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:99)

Sequência HVR-H2 projetada 48: VSSISGAGGTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:100)

Sequência HVR-H2 projetada 49: VSSISGDGDTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:101)

Sequência HVR-H2 projetada 50: VSSISGDGGTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:102)

Sequência HVR-H2 projetada 51: VSSISGAGSSTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:103)

Sequência HVR-H2 projetada 52: VSSISGAGSTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:104)

Sequência HVR-H2 projetada 53: VSSISGDGSSTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:105)

Sequência HVR-H2 projetada 54: VSSISGDGSTTYYADSVKGRF

(SEQ ID NO:106)

Sequência HVR-H2 projetada 55: VSSISGYGSSTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:107)

Sequência HVR-H2 projetada 56: VSSISGYGSTTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:108)

Sequência HVR-H2 projetada 57: IGWINPNRGDTKYAQKFQGRV (SEQ ID NO:109)

Sequência HVR-H2 projetada 58: IGWINPNRGDTNYAQKFQGRV (SEQ ID NO:110)

Sequência HVR-H2 projetada 59: IGWINPNRGGTKYAQKFQGRV (SEQ ID NO:111)

Sequência HVR-H2 projetada 60: IGWINPNRGGTNYAQKFQGRV (SEQ ID NO:112)

Sequência HVR-H2 projetada 61: IGWINPNRGSTKYAQKFQGRV (SEQ ID NO:113)

Sequência HVR-H2 projetada 62: IGWINPNRGSTNYAQKFQGRV (SEQ ID NO:114)

Sequência HVR-H2 projetada 63: IGRINPNFGDTNYAQKFQGRV (SEQ ID NO:115)

Sequência HVR-H2 projetada 64: IGWINPNFGDTNYAQKFQGRV (SEQ ID NO:116)

Sequência HVR-H2 projetada 65: IGWINPNFGSTKYAQKFQGRV (SEQ ID NO:117)

Sequência HVR-H2 projetada 66: IGWINPNFGSTNYAQKFQGRV (SEQ ID NO:118)

Sequência HVR-H2 projetada 67: IGIINPNRGDTKYAQKFQGRV (SEQ ID NO:119)

Sequência HVR-H2 projetada 68: IGIINPNRGDTNYAQKFQGRV

(SEQ ID NO:120)

Sequência HVR-H2 projetada 69: IGIINPNFGDTNYAQKFQGRV (SEQ ID NO:121)

Sequência HVR-H2 projetada 70: IGWISPSGGGTKYAQKFQGRV (SEQ ID NO:122)

Sequência HVR-H2 projetada 71: IGWISPSGGGTNYAQKFQGRV (SEQ ID NO:123)

Sequência HVR-H2 projetada 72: IGWISPSSGGTKYAQKFQGRV (SEQ ID NO:124)

Sequência HVR-H2 projetada 73: IGWISPSSGGTNYAQKFQGRV (SEQ ID NO:125)

Sequência HVR-H2 projetada 74: IGWIYPSGGGTKYAQKFQGRV (SEQ ID NO:126)

Sequência HVR-H2 projetada 75: IGWIYPSGGGTNYAQKFQGRV (SEQ ID NO:127)

Sequência HVR-H2 projetada 76: IGWISPSGGSTNYAQKFQGRV (SEQ ID NO:128)

Sequência HVR-H2 projetada 77: IGWISPSSGSTKYAQKFQGRV (SEQ ID NO:129)

Sequência HVR-H2 projetada 78: IGWISPSSGSTNYAQKFQGRV (SEQ ID NO:130)

Sequência HVR-H2 projetada 79: IGWISPSGGSTKYAQKFQGRV (SEQ ID NO:131)

Sequência HVR-H2 projetada 80: IGIIYPSGGGTNYAQKFQGRV (SEQ ID NO:132)

Sequência HVR-H2 projetada 81: IGIISPSGGGTKYAQKFQGRV (SEQ ID NO:133)

Sequência HVR-H2 projetada 82: IGIISPSGGGTNYAQKFQGRV

(SEQ ID NO134)

Sequência HVR-H2 projetada 83: IGIIYPSGGSTNYAQKFQGRV (SEQ ID NO:135)

Sequência HVR-H2 projetada 84: VGRIKSKTDGYTTEYAAPVKGRF (SEQ ID NO:136)

Sequência HVR-H2 projetada 85: VSAISGSGSTTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:159)

Sequência HVR-H2 projetada 86: VSSISGSGDTTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:160)

Sequência HVR-H2 projetada 87: VSSISGSGGSTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:161)

Sequência HVR-H2 projetada 88: VSSISGSGGTTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:162)

Sequência HVR-H2 projetada 89: VSSISGDGGSTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:163)

Sequência HVR-H2 projetada 90: VSSISGSGSTTYYADSVKGRF (SEQ ID NO:164)

Sequência FW-H1 de framework: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG (SEQ ID NO:165)

Sequência FW-H2 de framework: RQAPGKGLEW (SEQ ID NO:166)

Sequência FW-H3 de framework: TISSRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:167)

Sequência FW-H4 de framework: WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:168)

ID de Hit 4029 - VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSITSGYHWGWIRQAPG KGLEWVSYISGAGDTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYY

CARDYGDYYGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 169)

ID de HIT 4029 - VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDFYGISFLAWYQQKP GKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYR TPFTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 170)

ID de Hit 7097 - VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSISSGHHWDWIRQAP GKGLEWVSYISGAGDTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVY YCAREGSDAVLGDWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 171)

ID de HIT 7097 - VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPLTF GQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 172)

ID de Hit 5906 - VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSISSGYHWNWIRQAPG KGLEWVSYISGDGDTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYY CARDLGGYYGWGRYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 173)

ID de HIT 5906 - VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSYLAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTF GQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 174)

ID de Hit 7040 - VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSISSGYYWNWIRQAPG KGLEWIGWISPSGGSTNYAQKFQGRVTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYY CARDLTAGGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 175)

ID de HIT 7040 - VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPLTF

GQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 176)

ID de Hit 5924 - VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSISSGYHWGWIRQAP
GKGLEWIGIISPSSGSTKYAQKFQGRVTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYY
CARGAGVHYALDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 177)

ID de HIT 5924 - VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSYLAWYQQKPGKAP
KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTF
GQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 178)

ID de Hit 4034 - VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSISSGHYWNWIRQAPG
KGLEWVSSISGYGSTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYY
CARERYYGSTDYAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 179)

ID de HIT 4034 - VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSRVSHVFWYQQKPGKAPK
LLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCLQGTHFPWTFG
QGTKVEIKR (SEQ ID NO: 180)

ID de Hit 6010 - VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSISSGHYWNWIRQAPG
KGLEWIGWINPNRGDTNYAQKFQGRVTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYY
CARDYYGDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 181)

ID de HIT 6010 - VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP
KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTF
GQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 182)

ID de Hit 7183 - VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSISSGHYWNWIRQAPG
KGLEWVSSISGYGDTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYY

CAREGSDTVLGDWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 183)

ID de HIT 7183 - VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYDASNRATGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTF GQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 184)

ID de Hit 4036 - VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSTSGVGVGWIRQAP GKGLEWIGEIYHSGSTYYSPSLKSRVTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYC ARERYGSYYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 185)

ID de HIT 4036 - VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDFYGKSFLDWYQQKP GKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYRI PPTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 186)

ID de Hit 5115 - VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSISSGHYWGWIRQAP GKGLEWIGEIYHSGSTYYSPSLKSRVTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYC ARESYYAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 187)

ID de HIT 5115 - VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSYLAWYQQKPGKAP KLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTTPLTF GQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 188)

ID de Hit 5404 - VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSISSGYHWAWIRQAPG KGLEWIGEIYHSGSTYYSPSLKSRVTISR

DNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYCARSPYYYGVFDYWGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 189)

ID de HIT 5404 - VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSRVGSVYWYQQKPGKAPK

LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLT

ISSLQPEDFATYYCQQYTHDPVTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 190)

ID de Hit 3757 - VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYGIHWVRQAPGK GLEWIGWISPSGGGTKYAQKFQGRVTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYC ARHSYYGVGDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 191)

ID de HIT 3757 - VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSYLAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTF GQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 192)

ID de Hit 5103 - VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYGIHWVRQAPGK GLEWIGWISPSGGGTKYAQKFQGRVTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYC ARHSYYGVGDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 193)

ID de HIT 5103 - VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSYLAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTF GQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 194)

ID de Hit 4027 - VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSITSGHHWNWIRQAPG KGLEWIGWISPSSGGTKYAQKFQGRVTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYY CARGFDGFHYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 195)

ID de HIT 4027 - VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDFYGISFLPWYQQKP GKAPKLLIYDASNRATGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYS WPWTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 196)

VH na Figura 1B

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYGIHWVRQAPGK GLEWVSGISGAGDTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYC ARERDYDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:197)

Fórmula (I)

X_1TFX_2X_3YX_4IHWV, em que X_1 é F ou Y, X_2 é S ou T, X_3 é D, G, N, ou S e X_4 é A, G, ou W (SEQ ID NO:198)

Fórmula (II)

YSIX_1SGX_2X_3WX_4WI, em que X_1 é S ou T, X_2 é H ou Y, X_3 é H ou Y e X_4 é A, D, G, N, S, ou T (SEQ ID NO:199)

Fórmula (III)

FSLSTX_1GVX_2VX_3WI, em que X_1 é G ou S, X_2 é A ou G e X_3 é A, G, S, ou T (SEQ ID NO:200)

Fórmula (IV)

LAX_1IX_2WX_3X_4DKX_5YSX_6SLKSRL, em que X_1 é L ou R, X_2 é D ou Y, X_3 é A, D, S, ou Y, X_4 é D ou G, X_5 é R, S, ou Y e X_6 é P ou T (SEQ ID NO:201)

Fórmula (V)

IGX_1IX_2X_3SGSTYYSPSLKSRV, em que X_1 é A, D, E, S, ou Y, X_2 é S ou Y e X_3 é H ou Y (SEQ ID NO:202)

Fórmula (VI)

IGX_1IYX_2SGX_3TX_4YNPSLKSRV, em que X_1 é D, E, R, S, ou Y, X_2 é H ou Y, X_3 é N ou S e X_4 é N ou Y (SEQ ID NO:203)

Fórmula (VII)

VSX_1ISGX_2GX_3X_4TYYADSVKGRF, em que X_1 é A, G, S, V, ou Y, X_2 é A, D, S, ou Y, X_3 é D, G, ou S e X_4 é S ou T (SEQ ID NO:204)

Fórmula (VIII)

IGX_1INPNX_2GX_3TX_4YAQKFQGRV, em que X_1 é I, R, ou W, X_2 é F ou R, X_3 é D, G, ou S e X_4 é K ou N (SEQ ID NO:205)

Fórmula (IX)

IGX$_1$IX$_2$PSX$_3$GX$_4$TX$_5$YAQKFQGRV, em que X$_1$ é I, R, ou W, X$_2$ é S ou Y, X$_3$ é G ou S, X$_4$ é D, G, ou S e X$_5$ é K ou N (SEQ ID NO:206)

Fórmula (X)

VGRIX$_1$SKX$_2$X$_3$GX$_4$TTX$_5$YAAX$_6$VKGRF, em que X$_1$ é K ou R, X$_2$ é A ou T, X$_3$ é D ou Y, X$_4$ é G ou Y, X$_5$ é D ou E e X$_6$ é P ou S (SEQ ID NO:207)

Fórmula (XI)

IGX$_1$IX$_2$X$_3$SGSTYYSPSLKSRV, em que X$_1$ é A, D, ou E, X$_2$ é S ou Y e X$_3$ é H ou Y (SEQ ID NO:208)

Fórmula (XII)

IGX$_1$IYX$_2$SGX$_3$TX$_4$YNPSLKSRV, em que X$_1$ é D, E, ou S, X$_2$ é H ou Y, X$_3$ é N ou S e X$_4$ é N ou Y (SEQ ID NO:209)

Fórmula (XIII)

VGRIX$_1$SKX$_2$X$_3$GX$_4$TTEYAAX$_5$VKGRF, em que X$_1$ é K ou R, X$_2$ é A ou T, X$_3$ é D ou Y, X$_4$ é G ou Y, X$_5$ é P ou S (SEQ ID NO:210)

Iniciador F_1999

CGTTTGTCCTGTGCAGCTTCCGG (SEQ ID NO:211)

Iniciador R_1999

CGAGGCCCTTACCCGGGGCCTGACG (SEQ ID NO:212)

Iniciador F_2003

CCGGGTAAGGGCCTCGAGTGG (SEQ ID NO:213)

Iniciador R_2003

GAGCACGTCCGTTCGAATTGTCGCGACTTATAG (SEQ ID NO:214)

Iniciador S1089

ACAACTGAACAGCTTAAGAGCTGAGGACACTGCCGTCTATTATTG (SEQ ID NO:215)

Iniciador S1090

GAGGAGACGGTGACTAGTGTTCCTTGACCCCA (SEQ ID

NO:216)

Iniciador F_2898

TACTTATGTAGGCGATCGGGTCACCATCACCTGC (SEQ ID NO:217)

Iniciador R_2898

CGGAGCTTTTCCTGGTTTCTGTTGATAC (SEQ ID NO:218)

Iniciador F_2013

GAAACCAGGAAAAGCTCCGAAG (SEQ ID NO:219)

Iniciador R_2013

CGTCCCGGAACCGGATCCAGAGAAGCGAG (SEQ ID NO:220)

Iniciador F2929

ACCATCAGCAGTCTGCAGCCGGAAGACTTCGCAAC (SEQ ID NO:221)

Iniciador R2929

GATCTCCACCTTGGTACCCTGTCCGAA (SEQ ID NO:222)

sequência HVR-H3 1: ARDLGGYYGWGRYFDY (SEQ ID NO:223)

sequência HVR-H3 2: ARDLTAGGFDY (SEQ ID NO:224)

sequência HVR-H3 3: ARDPGVGGFDV (SEQ ID NO:225)

sequência HVR-H3 4: ARDPGYTWYFDV (SEQ ID NO:226)

sequência HVR-H3 5: ARDYGDYYGFDY (SEQ ID NO:227)

sequência HVR-H3 6: ARDYGYTWYFDV (SEQ ID NO:228)

sequência HVR-H3 7: ARDYYGDFDY (SEQ ID NO:229)

sequência HVR-H3 8: AREGSDAVLGDWFAY (SEQ ID NO:230)

sequência HVR-H3 9: AREGSDTVLGDWFAY (SEQ ID NO:231)

sequência HVR-H3 10: ARERYGSYYFDY (SEQ ID NO:232)

sequência HVR-H3 11: ARERYYGSTDYAFDY (SEQ ID NO:233)

sequência HVR-H3 12: ARESYYAFDY (SEQ ID NO:234)

sequência HVR-H3 13: ARGAGVHYALDY (SEQ ID NO:235)

sequência HVR-H3 14: ARGFDGFHY (SEQ ID NO:236)

sequência HVR-H3 15: ARGFYGGALDV (SEQ ID NO:237)

sequência HVR-H3 16: ARGGGGYYFDV (SEQ ID NO:238)

sequência HVR-H3 17: ARGGGLGFDY (SEQ ID NO:239)

sequência HVR-H3 18: ARGGLGPFDI (SEQ ID NO:240)

sequência HVR-H3 19: ARGGSDTVIGDWFAY (SEQ ID NO:241)

sequência HVR-H3 20: ARGGVGPFDI (SEQ ID NO:242)

sequência HVR-H3 21: ARGGYGGYLDV (SEQ ID NO:243)

sequência HVR-H3 22: ARGLSSGYFDY (SEQ ID NO:244)

sequência HVR-H3 23: ARGSWYFDV (SEQ ID NO:245)

sequência HVR-H3 24: ARGTRGLDY (SEQ ID NO:246)

sequência HVR-H3 25: ARGYSDYFDY (SEQ ID NO:247)

sequência HVR-H3 26: ARGYYYGRAFDY (SEQ ID NO:248)

sequência HVR-H3 27: ARHSYYGVGDFDY (SEQ ID NO:249)

sequência HVR-H3 28: ARLFEGFPY (SEQ ID NO:250)

sequência HVR-H3 29: ARLYDYFAY (SEQ ID NO:251)

sequência HVR-H3 30: ARSGYYALDY (SEQ ID NO: 252)

sequência HVR-H3 31: ARSPYYYGVFDY (SEQ ID NO:253)

sequência HVR-H3 32: ARSYVYFDY (SEQ ID NO:254)

sequência HVR-H3 33: ARDGLGLRGVYYYYYGLDV (SEQ ID NO:255)

sequência HVR-H3 34: ARVGESGGIESPYYYYGLDV (SEQ ID NO:256)

sequência HVR-L1 1: RASESVDFYGISFLP (SEQ ID NO: 257)

sequência HVR-L1 2: RASQSVDFYGISFLA (SEQ ID NO:258)

sequência HVR-L1 3: RASQSVDFYGKSFLD (SEQ ID NO:259)

sequência HVR-L1 4: SASSRVGSVY (SEQ ID NO:260)

sequência HVR-L1 5: SASSRVSHVF (SEQ ID NO:261)

sequência HVR-L1 6: RASQGISSYLA (SEQ ID NO:262)

sequência HVR-L1 7: RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:263)

sequência HVR-L1 8: RASQSISSYLN (SEQ ID NO:264)

sequência HVR-L3 1: FCLQGTHFPWT (SEQ ID NO:265)

sequência HVR-L3 2: YCQQSYRTPFT (SEQ ID NO:266)

sequência HVR-L3 3: YCQQSYSWPWT (SEQ ID NO:267)

sequência HVR-L3 4: YCQQYTHDPVT (SEQ ID NO:268)

sequência HVR-L3 5: YCQQYYRIPPT (SEQ ID NO:269)

sequência HVR-L3 6: YCQHHYGTPLT (SEQ ID NO:270)

sequência HVR-L3 7: YCQQSYSTPLT (SEQ ID NO:271)

sequência HVR-L3 8: YCQQSYSTPPT (SEQ ID NO:272)

sequência HVR-L3 9: YCQQYYSTPLT (SEQ ID NO:273)

sequência HVR-L3 10: YCQQYYTTPLT (SEQ ID NO:274)

REIVINDICAÇÕES

1. CADEIA PESADA DE ANTICORPO, caracterizada por compreender uma região variável de cadeia pesada que compreende uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em:

(Fórmula I) X_1TFX_2X_3YX_4IHWV (SEQ ID NO:198), em que X_1 é F ou Y, X_2 é S ou T, X_3 é D, G, N, ou S e X_4 é A, G ou W;

(Fórmula II) YSIX_1SGX_2X_3WX_4WI (SEQ ID NO:199), em que X_1 é S ou T, X_2 é H ou Y, X_3 é H ou Y e X_4 é A, D, G, N, S ou T; e

(Fórmula III) FSLSTX$_1$GVX_2VX_3WI (SEQ ID NO:200), em que X_1 é G ou S, X_2 é A ou G e X_3 é A, G, S ou T; e

em que a HVR-H2 compreende uma sequência de aminoácidos, de acordo com uma fórmula selecionada do grupo que consiste em:

(Fórmula IV) LAX_1IX_2WX_3X_4DKX_5YSX$_6$SLKSRL (SEQ ID NO:201), em que X_1 é L ou R, X_2 é D ou Y, X_3 é A, D, S ou Y, X_4 é D ou G, X_5 é R, S ou Y e X_6 é P ou T;

(Fórmula V) IGX_1IX_2X_3SGSTYYSPSLKSRV (SEQ ID NO:202), em que X_1 é A, D, E, S ou Y, X_2 é S ou Y e X_3 é H ou Y;

(Fórmula VI) IGX_1IYX_2SGX_3TX_4YNPSLKSRV (SEQ ID NO:203), em que X_1 é D, E, R, S ou Y, X_2 é H ou Y, X_3 é N ou S e X_4 é N ou Y;

(Fórmula VII) VSX_1ISGX_2GX_3X_4TYYADSVKGRF (SEQ ID NO:204), em que X_1 é A, G, S, V ou Y, X_2 é A, D, S ou Y, X_3 é D, G ou S e X_4 é S ou T;

(Fórmula VIII) IGX_1INPNX_2GX_3TX_4YAQKFQGRV (SEQ ID NO:205), em que X_1 é I, R ou W, X_2 é F ou R, X_3 é D, G ou S e X_4 é K ou N;

(Fórmula IX) IGX_1IX_2PSX_3GX_4TX_5YAQKFQGRV (SEQ ID NO:206), em que X_1 é I, R ou W, X_2 é S ou Y, X_3 é G ou S, X_4 é D, G ou S e X_5 é K ou N;

e

(Fórmula X) VGRIX$_1$SKX$_2$X$_3$GX$_4$TTX$_5$YAAX$_6$VKGRF (SEQ ID NO:207), em que X$_1$ é K ou R, X$_2$ é A ou T, X$_3$ é D ou Y, X$_4$ é G ou Y, X$_5$ é D ou E e X$_6$ é P ou S.

2. CADEIA PESADA DE ANTICORPO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por:

a. a região variável de cadeia pesada compreender uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52 e 137-158;

b. a região variável de cadeia pesada compreender uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52;

c. a região variável de cadeia pesada compreender uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136 e 159-164;

d. a região variável de cadeia pesada compreender uma HVR-H2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136;

e. a região variável de cadeia pesada compreender uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52 e 137-158, e uma HVR-H2 do anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136 e 159-164;

f. a região variável de cadeia pesada compreender uma HVR-H1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:1-52 e uma HVR-H2 do anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOS:53-136;

g. a região variável de cadeia pesada compreender três dentre uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IX); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IX); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (IV); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (V); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VI); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (II) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VIII); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (V); uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (III) e uma HVR-H2 que compreende a

sequência de aminoácidos da Fórmula (V); e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (I) e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da Fórmula (VIII);

h. a região variável de cadeia pesada compreender três dentre uma HVR-H1, uma HVR-H2 e uma HVR-H3, em que a HVR-H1 e a HVR-H2 são selecionadas do grupo que consiste em: uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:157, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:1, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:122; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:138, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:154, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:161; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:145, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:128; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:22, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:61; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:31, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:153, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:63; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:155, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:67;

uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:156, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:100; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:51, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:162; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:138, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:123; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:139, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:110; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:8, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:126; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:13, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:129; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:31, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:124; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:25, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:130; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:150, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:132; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:158, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:162; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:12, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:82; uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:149, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:117; e uma HVR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:7, e uma HVR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:134; ou

i. a região variável de cadeia pesada compreende uma HVR-

H3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 223-256.

3. CADEIA PESADA DE ANTICORPO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizada por:

a. a região variável de cadeia pesada compreender um FW-H1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:165, um FW-H2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:166, um FW-H3 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:167 e/ou um FW-H4 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:168; e/ou

b. a região variável de cadeia pesada compreender uma sequência selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193 e 195.

4. ANTICORPO, caracterizado por compreender uma cadeia pesada e uma cadeia leve, em que a cadeia pesada é uma cadeia pesada conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3; opcionalmente em que:

a. o anticorpo se liga a pelo menos 1 alvo com uma constante de dissociação de equilíbrio (Kd) entre cerca de 10^{-7} e cerca de 10^{-11} M; e/ou

b. o anticorpo ter uma temperatura de fusão (Tm) entre cerca de 60 °C e cerca de 90 °C.

5. BIBLIOTECA, caracterizada por compreender polinucleotídeos, em que um dos polinucleotídeos codifica uma região variável de cadeia pesada de anticorpo conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

6. BIBLIOTECA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelos polinucleotídeos conterem menos do que cerca de $6,5*10^4$ combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2, opcionalmente em que:

a. os polinucleotídeos contêm menos do que cerca de 6700 combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2, ou

b. os polinucleotídeos contêm cerca de 6660 ou menos combinações exclusivas de sequências HVR-H1 e HVR-H2.

7. BIBLIOTECA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 6, caracterizada pelos polinucleotídeos codificarem cadeias pesadas de anticopor de comprimento total.

8. BIBLIOTECA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, caracterizada por adicionalmente compreender polinucleotídoes que codificam regiões variáveis de cade leve de anticorpo, opcionalmente em que:

a. as regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo compreendem uma HVR-L1, uma HVR-L2 e uma HVR-L3, em que a HVR-L1 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 257-264 e/ou a HVR-L3 compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 265-274;

b. os polinucleotídeos que codificam regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo incluem pelo menos uma sequência exclusiva;

c. os polinucleotídeos que codificam regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo incluem pelo menos cerca de 280 sequências exclusivas;

d. os polinucleotídeos que codificarem regiões variáveis de cadeia leve de anticorpo incluem pelo menos cerca de 10^5 sequências exclusivas; e/ou

e. os polinucleotídeos codificam uma pluralidade de anticorpos exclusivos, opcionalmente em que as regiões variáveis de cadeia pesada de cada anticorpo da pluralidade compreendem uma sequência idêntica.

9. BIBLIOTECA, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 5 a 8, caracterizada por:

a. pelo menos um dentre a HVR-H1 e a HVR-H2 da região variável de cadeia pesada de anticorpo adota múltiplas conformações, conforme analisado pela determinação estrutural e/ou modelagem computacional;

b. pelo menos um dos polinucleotídeos que codifica a região variável de cadeia pesada de anticorpo se situa num vetor, opcionalmente em que o vetor é um vetor de expressão ou o vetor é um vetor de exibição; e/ou

c. pelo menos um dos polinucleotídeos que codifica a região variável de cadeia pesada de anticorpo se situa numa célula, opcionalmente em que a célula é uma célula bacteriana, de levedura ou de mamífero.

10. KIT, caracterizado por compreender a biblioteca de polinucleotídeos, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 5 a 9.

11. MÉTODO DE PREPARO DE UMA BIBLIOTECA, caracterizado por compreender fornecer e montar as sequências de polinucleotídeo da biblioteca, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 5 a 9.

12. MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UMA BIBLIOTECA DE ANTICORPOS, caracterizado por compreender as etapas de:

(a) selecionar uma, duas ou três HVRs de cadeia pesada que compreendem uma sequência que tem múltiplas conformações; e

(b) montar sequências de polinucleotídeos para produzir uma biblioteca de polinucleotídeos que codificam uma pluralidade de sequências de regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo;

em que um dos polinucleotídeos codifica as regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo, conforme definidas em qualquer uma das regiões 1 a 3;

opcionalmente em que as sequências de regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo são sequências de anticorpos humanos.

13. FAGO, caracterizado por compreender pelo menos um polipeptídeo exibido em sua superfície, em que o pelo menos um polipeptídeo compreende uma região variável de cadeia pesada de anticorpo, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

14. BIBLIOTECA, caracterizada por compreender domínios de ligação ao antígeno, em que um dos domínios de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada de anticorpo, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

15. MÉTODO DE GERAÇÃO DE UM ANTICORPO BIESPECÍFICO que compreende duas regiões variáveis de cadeia pesada de anticorpo e duas regiões variáveis de cadeia leve idênticas, caracterizado por compreender:

(a) realizar triagem de um primeiro domínio de ligação ao antígeno que se liga a um primeiro antígeno, em que o primeiro domínio de ligação ao antígeno compreende uma primeira região variável de cadeia pesada de anticorpo e uma primeira região variável de cadeia leve de anticorpo, em que a primeira região variável de cadeia pesada de anticorpo é uma região variável de cadeia pesada de anticorpo, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3;

(b) realizar triagem para um segundo domínio de ligação ao antígeno que se liga a um segundo antígeno, em que o segundo domínio de ligação ao antígeno compreende uma segunda região variável de cadeia pesada de anticorpo e uma segunda região variável de cadeia leve de anticorpo, em que a segunda região variável de cadeia pesada de anticorpo tem a mesma sequência que a primeira região variável de cadeia pesada de anticorpo; e

(c) produzir um anticorpo biespecífico que compreende o primeiro domínio de ligação ao antígeno e o segundo domínio de ligação ao antígeno.

16. ANTICORPO BIESPECÍFICO, caracterizado por compreender:

(a) um primeiro domínio de ligação que compreende uma primeira região variável de cadeia pesada e uma primeira região variável de cadeia leve, em que o primeiro domínio de ligação se liga a um primeiro alvo;

(b) um segundo domínio de ligação que compreende uma segunda região variável de cadeia pesada e uma segunda região variável de cadeia leve, em que o segundo domínio de ligação se liga a um segundo alvo, em que a segunda região variável de cadeia pesada tem uma sequência idêntica à primeira sequência de regiões variáveis de cadeia pesada; e em que a primeira região variável de cadeia leve de anticorpo é conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

FIG. 1A

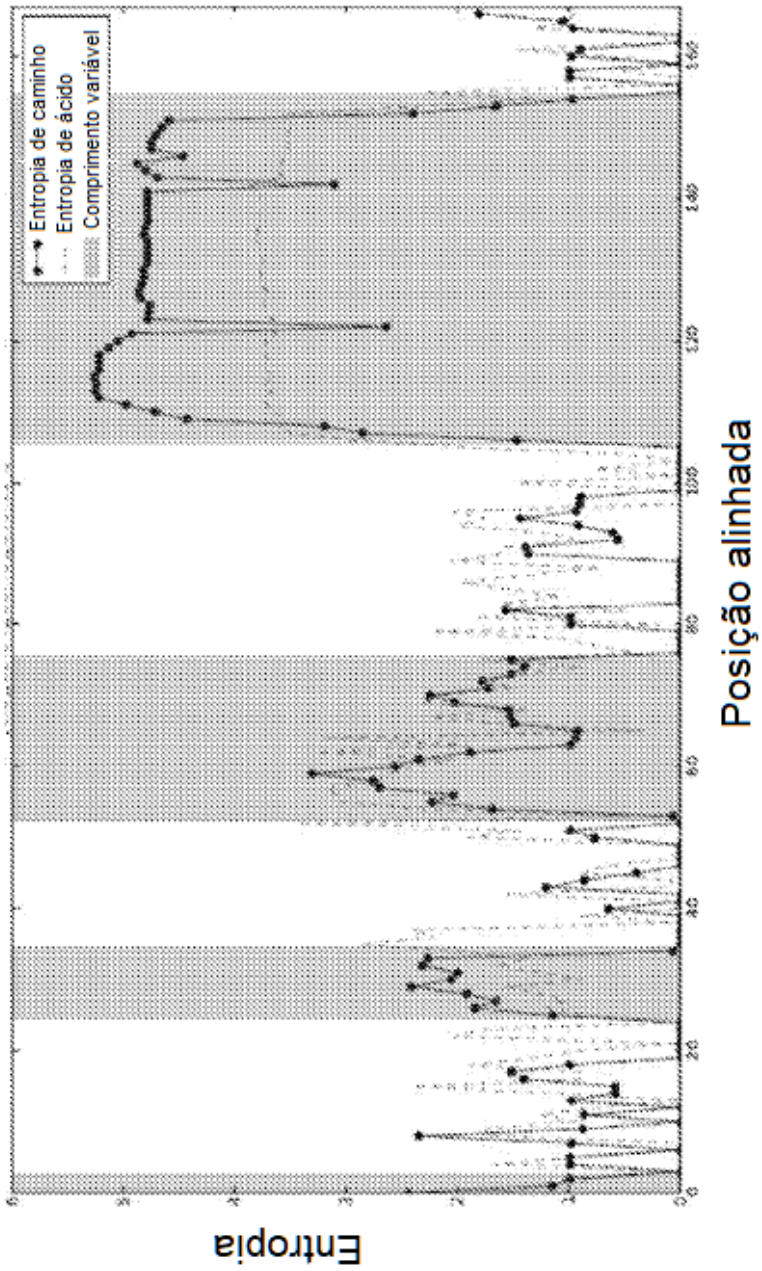


FIG. 1B

```
VH    EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYGIHWVRQAPGKGLEWVSGISGAGDTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYCARERDYDFDYWGQGTLVTVSS
ADG   <----------FW_H1----------><---HVR_H1--><--FW_H2--><----------HVR_H2----------><----------FW_H3----------><-HVR_H3-><---FW_H4--->
VH    EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYGIHWVRQAPGKGLEWVSGISGAGDTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYCARERDYDFDYWGQGTLVTVSS
Kabat <----------FW1---------><---CDR1---><------FW2------><---------CDR2---------><----------FW3----------><-CDR3-><----FW4---->
```

FIG. 2A

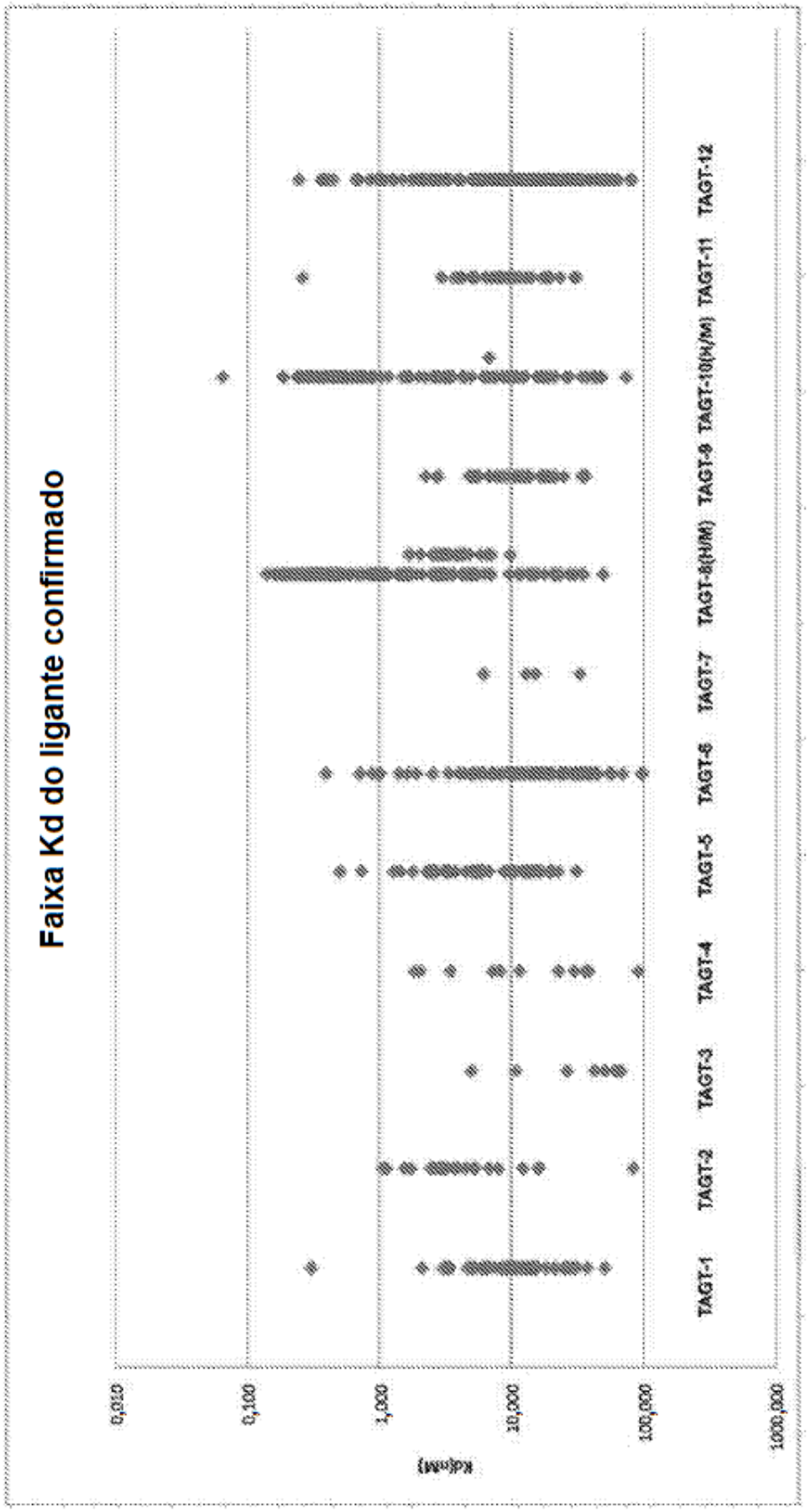
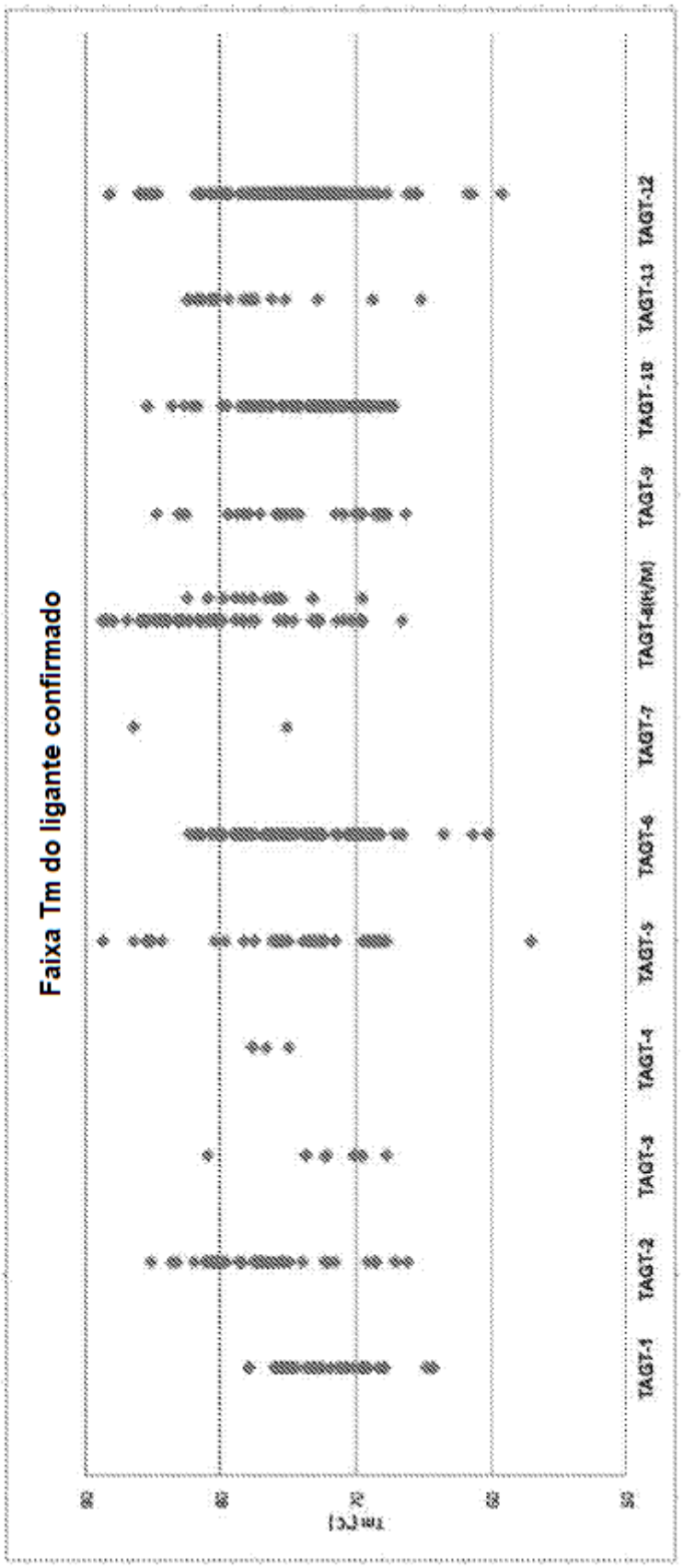

Faixa Kd do ligante confirmado
0,010
0,100
1,000
10,000
100,000
1000,000
Kd(nM)
TAGT-1
TAGT-2
TAGT-3
TAGT-4
TAGT-5
TAGT-6
TAGT-7
TAGT-8(H/M)
TAGT-9
TAGT-10(H/M)
TAGT-11
TAGT-12

FIG. 2B


Faixa Tm do ligante confirmado
Tm(°C)
TAGT-1
TAGT-2
TAGT-3
TAGT-4
TAGT-5
TAGT-6
TAGT-7
TAGT-8(H/M)
TAGT-9
TAGT-10
TAGT-11
TAGT-12

RESUMO

“CADEIA PESADA DE ANTICORPO, ANTICORPO, BIBLIOTECAS, KIT, MÉTODO DE PREPARO DE UMA BIBLIOTECA, MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UMA BIBLIOTECA DE ANTICORPOS, FAGO, MÉTODO DE GERAÇÃO DE UM ANTICORPO BIESPECÍFICO E ANTICORPO BIESPECÍFICO”

Trata-se de bibliotecas que contêm polinucleotídeos, em que um dos polinucleotídeos codifica uma cadeia pesada de anticorpo com regiões hipervariáveis específicas HVR-H1 e HVR-H2. Ademais, são fornecidas, no presente documento, bibliotecas que contêm polinucleotídeos que codificam uma pluralidade de anticorpos exclusivos, em que cada anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve. Além disto, são fornecidos anticorpos, bibliotecas de polipeptídeos, bibliotecas de vetores, células, animais não humanos, cadeias pesadas de anticorpo, métodos de produção de uma biblioteca de anticorpos, kits e métodos de geração de um anticorpo biespecífico relacionado aos mesmos.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 1533-0080_Exame_Revisão Técnica_Listagem de
- Data de Geração do Código: 21/08/2020
- Hora de Geração do Código: 10:34:00
- Código de Controle:
  - Campo 1: 4D6F1CD7A2EC36EC
  - Campo 2: 8FE9A4054E321CBF