



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

(21) BR 112012028162-3 A2



(22) Data do Depósito: 03/05/2011

(43) Data da Publicação Nacional: 13/10/2020

(54) **Título:** POLIPEPTÍDEO COMPREENDENDO UM DÉCIMO DOMÍNIO DA FIBRONECTINA TIPO III (10FN3) QUE SE LIGA A DOMÍNIO I OU II DE ALBUMINA DO SORO HUMANO, POLIPEPTÍDEO DE FUSÃO COMPREENDENDO O MESMO, MÉTODO DE PRODUÇÃO DOS REFERIDOS POLIPEPTÍDEOS, BEM COMO ÁCIDO NUCLEICO CODIFICANDO OS MESMOS, VETOR E CÉLULA HOSPEDEIRA COMPREENDENDO O REFERIDO ÁCIDO NUCLEICO

(51) **Int. Cl.:** C07K 14/78; C07K 14/435; A61K 38/39; C12N 15/62; A61K 47/48.

(30) **Prioridade Unionista:** 02/05/2011 US 13/098,851; 03/05/2010 US 61/330,672.

(71) **Depositante(es):** BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

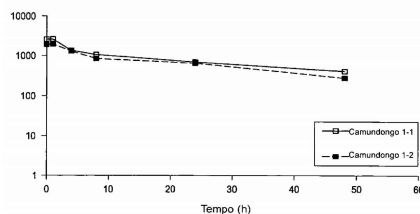
(72) **Inventor(es):** MICHAEL L. GOSSELIN; DAVID FABRIZIO; JOANNA F. SWAIN; TRACY S. MITCHELL; RAY CAMPHAUSEN; SHARON T. CLOAD; ERIC FURFINE; PAUL E. MORIN; RANJAN MUKHERJEE; SIMEON I. TAYLOR.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2011034998 de 03/05/2011

(87) **Publicação PCT:** WO 2011/140086 de 10/11/2011

(85) **Data da Fase Nacional:** 01/11/2012

(57) **Resumo:** POLIPEPTÍDEO COMPREENDENDO UM DÉCIMO DOMÍNIO DA FIBRONECTINA TIPO III (10FN3) QUE SE LIGA A DOMÍNIO I OU II DE ALBUMINA DO SORO HUMANO, POLIPEPTÍDEO DE FUSÃO COMPREENDENDO O MESMO, MÉTODO DE PRODUÇÃO DOS REFERIDOS POLIPEPTÍDEOS, BEM COMO ÁCIDO NUCLEICO CODIFICANDO OS MESMOS, VETOR E CÉLULA HOSPEDEIRA COMPREENDENDO O REFERIDO ÁCIDO NUCLEICO. A presente invenção refere-se a uma proteína tipo anticorpo baseada no décimo domínio de fibronectina tipo III (10Fn3) que se liga à albumina do soro. A invenção refere-se ainda a moléculas de fusão compreendendo um 10Fn3 de ligação à albumina do soro unido a uma proteína heteróloga para uso em aplicações de diagnóstico e terapêuticas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"POLIPEPTÍDEO COMPREENDENDO UM DÉCIMO DOMÍNIO DA FIBRONECTINA TIPO III (¹⁰FN3) QUE SE LIGA A DOMÍNIO I OU II DE ALBUMINA DO SORO HUMANO, POLIPEPTÍDEO DE FUSÃO COMPREENDENDO O MESMO, MÉTODO DE PRODUÇÃO DOS REFERIDOS POLIPEPTÍDEOS, BEM COMO ÁCIDO NUCLEICO CODIFICANDO OS MESMOS, VETOR E CÉLULA HOSPEDEIRA COMPREENDENDO O REFERIDO ÁCIDO NUCLEICO".**

PEDIDOS RELACIONADOS

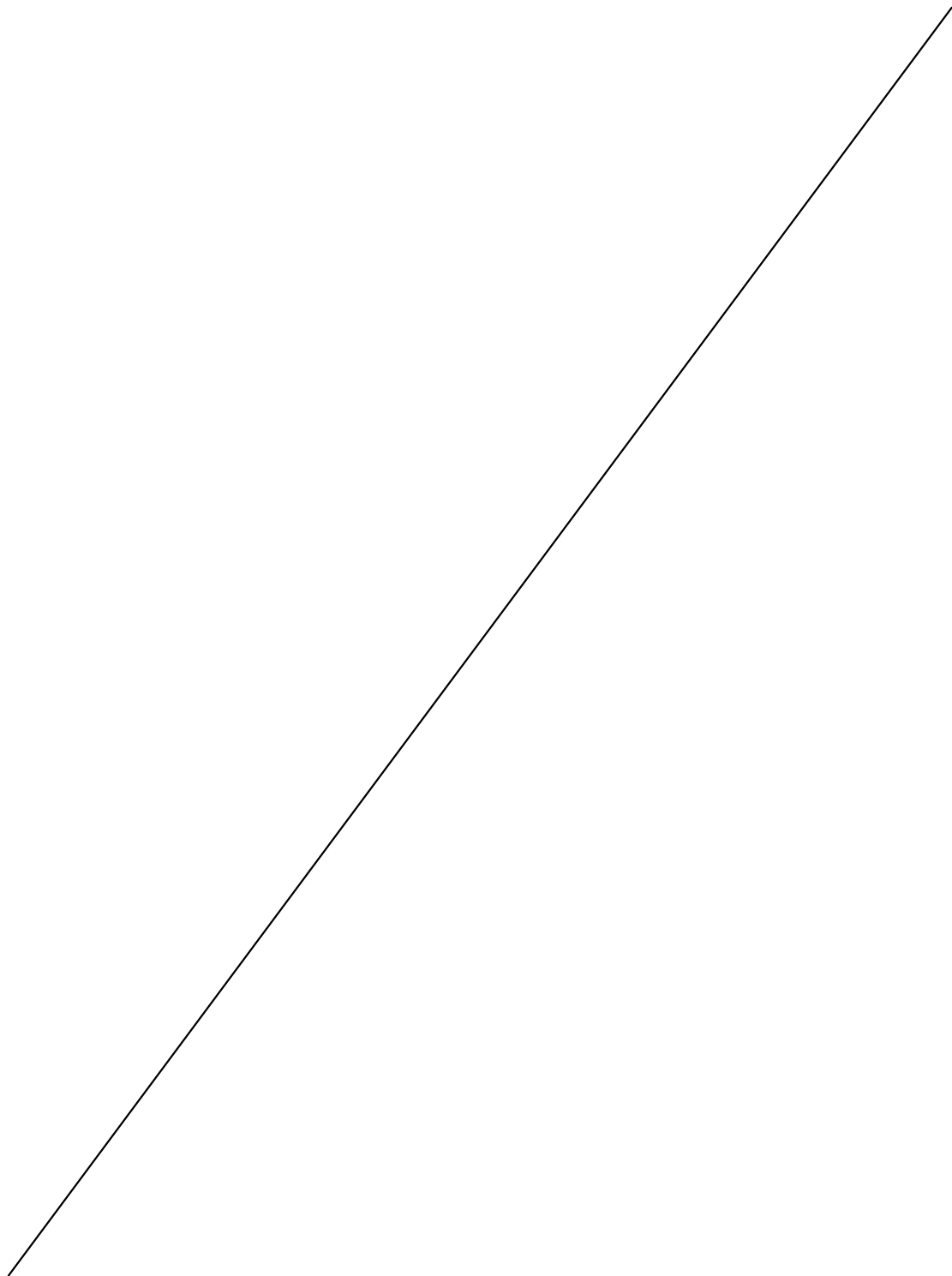
O presente pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente de Utilidade U.S. No. 13/098.851 depositado em 2 de maio de 2011 e Pedido de Patente Provisório U.S. No. 61/330.672 depositado em 3 de maio de 2010, pedidos que são aqui incorporados a título de referência em suas totalidades.

INTRODUÇÃO

A utilidade de muitos terapêuticos, particularmente biológicos tais como peptídeos, polipeptídeos e polinucleotídeos, sofre de meias-vidas do soro inadequadas. Isto necessita a administração de tais terapêuticos em frequências altas e/ou doses mais altas, ou o uso de formulações de liberação sustentada, a fim de manter os níveis de soro necessário para efeitos terapêuticos. Administração sistêmica frequente de fármacos está associada com efeitos colaterais negativos consideráveis. Por exemplo, injeções sistêmicas frequentes representam um desconforto considerável ao indivíduo, e oferece um risco alto de infecções relacionadas com administração, e podem requerer hospitalização ou visitas frequentes ao hospital, em particular quando o terapêutico deve ser administrado intravenosamente. Além disso, em tratamentos a longo prazo injeções intravenosas diárias podem também levar a efeitos colaterais consideráveis de cicatriz de tecido e patologias vasculares causadas por punção repetida de vasos. Problemas similares são conhecidos para todas as administrações sistêmicas frequentes de terapêuticos, tais como, por exemplo, a administração de insulina a diabéticos, ou fármacos interferon em pacientes sofrendo de esclerose múltipla. Todos esses

fatores levam a uma diminuição em obediência do paciente e custos altos para o sistema de saúde.

5 A presente invenção refere-se a compostos que aumentam a meia-vida no soro de vários terapêuticos, compostos tendo meia-vida no soro aumentada e métodos para aumento da meia-vida no soro de terapêuticos. Tais compostos e métodos para aumento da meia-vida no soro de tera-



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MOLÉCULAS DE LIGAÇÃO À ALBUMINA DO SORO**".

PEDIDOS RELACIONADOS

O presente pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente de Utilidade U.S. No. 13/098.851 depositado em 2 de maio de 2011 e Pedido de Patente Provisório U.S. No. 61/330.672 depositado em 3 de maio de 2010, pedidos que são aqui incorporados a título de referência em suas totalidades.

INTRODUÇÃO

A utilidade de muitos terapêuticos, particularmente biológicos tais como peptídeos, polipeptídeos e polinucleotídeos, sofre de meias-vidas do soro inadequadas. Isto necessita a administração de tais terapêuticos em frequências altas e/ou doses mais altas, ou o uso de formulações de liberação sustentada, a fim de manter os níveis de soro necessário para efeitos terapêuticos. Administração sistêmica frequente de fármacos está associada com efeitos colaterais negativos consideráveis. Por exemplo, injeções sistêmicas frequentes representam um desconforto considerável ao indivíduo, e oferece um risco alto de infecções relacionadas com administração, e podem requerer hospitalização ou visitas frequentes ao hospital, em particular quando o terapêutico deve ser administrado intravenosamente. Além disso, em tratamentos a longo prazo injeções intravenosas diárias podem também levar a efeitos colaterais consideráveis de cicatriz de tecido e patologias vasculares causadas por punção repetida de vasos. Problemas similares são conhecidos para todas as administrações sistêmicas frequentes de terapêuticos, tais como, por exemplo, a administração de insulina a diabéticos, ou fármacos interferon em pacientes sofrendo de esclerose múltipla. Todos esses fatores levam a uma diminuição em obediência do paciente e custos altos para o sistema de saúde.

A presente invenção refere-se a compostos que aumentam a meia-vida no soro de vários terapêuticos, compostos tendo meia-vida no so-

pêuticos podem ser fabricados de uma maneira de custo eficaz, possuem propriedades biofísicas desejáveis (por exemplo, T_m , substancialmente monomérico ou bem dobrados) e são de um tamanho pequeno o suficiente para permitir penetração no tecido.

5 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a décimos domínios de fibronectina tipo III ($^{10}\text{Fn3}$) de ligação à albumina do soro e seu uso. São também descritas aqui moléculas de fusão compreendendo $^{10}\text{Fn3}$ de ligação à albumina do soro e seu uso.

10 Em um aspecto, a presente invenção provê um polipeptídeo compreendendo um décimo domínio de fibronectina tipo III ($^{10}\text{Fn3}$), onde o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga ao domínio I ou II de albumina de soro humano (HSA) (*Human Serum Albumin*) com uma K_D de 1 μM ou menos, e onde a meia-vida no soro do polipeptídeo na presença de albumina é pelo menos 5 vezes
15 maior do que a meia-vida no soro do polipeptídeo na ausência de albumina do soro. Em uma modalidade, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma sequência de aminoácido modificada em uma ou mais das alças BC, DE e FG com relação ao domínio $^{10}\text{Fn3}$ do tipo selvagem.

Em certas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA em uma
20 faixa de pH de 5,5 a 7,4. Em uma modalidade, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA com uma K_D de 200 nM ou menos em uma faixa de pH de 5,5 a 7,4. Em outra modalidade, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA com uma K_D de 200 nM ou menos em pH 5,5.

Em alguns aspectos, é provido aqui um polipeptídeo compreendendo um domínio $^{10}\text{Fn3}$, onde o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga a uma HSA e compreende uma sequência de aminoácido pelo menos 70% idêntica à SEQ ID NO:2. Em uma modalidade, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma ou mais de uma alça BC compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:5, uma alça DE compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:6 e uma alça FG compreendendo a sequência de aminoá-
30

$^{10}\text{Fn3}$ também se liga a uma ou mais albumina do soro de *rhesus* (RhSA), albumina do soro de macaco cinomólogo (CySA) ou albumina do soro de murino (MuSA). Em certas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ não reage com cruzamento com uma ou mais de RhSA, CySA ou MuSA.

5 Em qualquer um dos aspectos e modalidades acima, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA com uma K_D de 1 μM ou menos. Em algumas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA com uma K_D de 500 nM ou menos. Em outras modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA com uma K_D de pelo menos 200 nM, 100 nM, 50 nM, 20 nM, 10 nM ou 5 nM.

10 Em qualquer um dos aspectos e modalidades acima, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga ao domínio I ou II de HSA. Em uma modalidade, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga a ambos os domínios I e II de HSA. Em algumas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA em uma faixa de pH de 5,5 a 7,4. Em outras modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA com uma K_D de 200 nM ou me-
 15 nos em pH 5,5. Em outra modalidade, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA com uma K_D de pelo menos 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 20 nM, 10 nM ou 5 nM em uma faixa de pH de 5,5 a 7,4. Em uma modalidade, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA com uma K_D de pelo menos 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 20 nM, 10 nM ou 5 nM em pH 5,5.

20 Em qualquer um dos aspectos e modalidades acima, a meia-vida no soro do polipeptídeo na presença de albumina do soro é pelo menos 2 vezes maior do que a meia-vida no soro do polipeptídeo na ausência de albumina do soro. Em certas modalidades, a meia-vida no soro do polipeptídeo na presença de albumina do soro é pelo menos 5 vezes, 7 vezes, 10
 25 vezes, 12 vezes, 15 vezes, 20 vezes, 22 vezes, 25 vezes, 27 vezes ou 30 vezes maior do que a meia-vida no soro do polipeptídeo na ausência de albumina do soro. Em algumas modalidades, a albumina no soro é qualquer uma de HSA, RhSA, CySA ou MuSA.

30 Em qualquer um dos aspectos e modalidades acima, a meia-vida no soro do polipeptídeo na presença de albumina do soro é pelo menos

horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 20 horas, 25 horas, 30 horas, 40 horas, 50 horas, 75 horas, 90 horas, 100 horas, 110 horas, 120 horas, 130 horas, 150 horas, 170 horas ou 200 horas. Em algumas modalidades, a meia-vida do polipeptídeo é observada
5 em um primata (por exemplo, humano ou macaco) ou um murino.

Em um aspecto, a presente invenção provê um polipeptídeo compreendendo um domínio $^{10}\text{Fn3}$, onde o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA e compreende uma alça BC compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:5, uma alça DE compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:6 e uma alça FG compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:7. Em outro aspecto, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma ou mais de uma alça BC compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:5, uma alça DE compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:6 e uma alça
10 FG compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:7.

Em um aspecto, a presente invenção provê um polipeptídeo compreendendo um domínio $^{10}\text{Fn3}$, onde o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA e compreende uma alça BC compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:9, uma alça DE compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:10 e uma alça FG compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:11. Em outro aspecto, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma ou mais de uma alça BC compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:9, uma alça DE compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:10 e uma alça
20 FG compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:11.

Em um aspecto, a presente invenção provê um polipeptídeo compreendendo um domínio $^{10}\text{Fn3}$, onde o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA e compreende uma alça BC compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:13, uma alça DE compreendendo a sequência de ami-
30

domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma ou mais de uma alça BC compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:13, uma alça DE compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:14 e uma alça FG compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:15.

Em um aspecto, a presente invenção provê um polipeptídeo compreendendo um domínio $^{10}\text{Fn3}$, onde o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA e compreende uma alça BC compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:17, uma alça DE compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:18 e uma alça FG compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:19. Em outro aspecto, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma ou mais de uma alça BC compreendendo a sequência de aminoácido mostrada em SEQ ID NO:17, uma alça DE compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:18 e uma alça FG compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:19.

Em qualquer um dos aspectos e modalidades acima, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ também se liga a uma ou mais de albumina do soro de *rhesus* (RhSA), albumina do soro de macaco cinomólogo (CySA) ou albumina do soro de murino (MuSA). Em algumas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ não reage com cruzamento com uma ou mais de RhSA, CySA ou MuSA. Em certas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA com uma K_D de 1 μM ou menos. Em outras modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA com uma K_D de pelo menos 1,5 μM , 1,2 μM , 1 μM , 700 nM, 500 nM, 300 nM, 200 nM, 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM ou 5 nM.

Em qualquer um dos aspectos e modalidades acima, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga ao domínio I ou II de HSA. Em certas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga a ambos os domínios I e II de HSA. Em certas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA em uma faixa de pH de 5,5 a 7,4. Em uma modalidade, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA com uma K_D de 200 nM ou menos

em uma faixa de pH de 5,5 a 7,4. Em uma modalidade, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA com uma K_D de pelo menos 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 20 nM, 10 nM ou 5 nM em pH 5,5.

Em qualquer um dos aspectos e modalidades acima, a meia-vida no soro do polipeptídeo na presença de albumina do soro é pelo menos 2 vezes maior do que a meia-vida no soro do polipeptídeo na ausência de albumina do soro. Em certas modalidades, a meia-vida no soro do polipeptídeo na presença de albumina do soro é pelo menos 5 vezes, 7 vezes, 10 vezes, 12 vezes, 15 vezes, 20 vezes, 22 vezes, 25 vezes, 27 vezes ou 30 vezes maior do que a meia-vida no soro do polipeptídeo na ausência de albumina do soro. Em algumas modalidades, a albumina do soro é qualquer uma de HSA, RhSA, CySA ou MuSA.

Em qualquer um dos aspectos e modalidades acima, a meia-vida no soro do polipeptídeo na presença de albumina do soro é pelo menos 20 horas. Em certas modalidades, a meia-vida no soro do polipeptídeo na presença de albumina do soro é pelo menos 2 horas, 2,5 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 20 horas, 25 horas, 30 horas, 40 horas, 50 horas, 75 horas, 90 horas, 100 horas, 110 horas, 120 horas, 130 horas, 150 horas, 170 horas ou 200 horas. Em algumas modalidades, a meia-vida do polipeptídeo é observada em um primata (por exemplo, humano ou macaco) ou um murino.

Em um aspecto, a presente invenção provê um polipeptídeo de fusão compreendendo um décimo domínio de fibronectina tipo III ($^{10}\text{Fn3}$) e uma proteína heteróloga, onde o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA com uma K_D de 1 μM ou menos. Em certas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma sequência de aminoácido pelo menos 70% idêntica à SEQ ID NO:4. Em uma modalidade, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma alça BC tendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:5, uma alça DE tendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:6 e uma alça FG tendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:7. Em outra modalidade,

cia de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:6 e uma alça FG tendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:7.

Em uma modalidade, a proteína heteróloga é selecionada de fator de crescimento de fibroblasto 21 (FGF21), insulina, peptídeo receptor de insulina, GIP (polipeptídeo insulínico dependente da glicose), proteína morfogenética do osso 9 (BMP-9), amilina, peptídeo YY (PYY₃₋₃₆), polipeptídeo pancreático (PP), interleucina 21 (IL-21), peptídeo tipo glucagon 1 (GLP-1), Plectasina, Progranulina, Osteocalcina (OCN), Apelina ou um polipeptídeo compreendendo um domínio ¹⁰F_n3. Em outras modalidades, a proteína heteróloga é selecionada de GLP-1, Exendina 4, adiponectina, IL-1Ra (Antagonista do Receptor da Interleucina 1), VIP (peptídeo intestinal vasoativo), PACAP (polipeptídeo de ativação de adenilato ciclase da pituitária), leptina, INGAP (proteína associada à neogênese de ilhota), BMP (proteína morfogenética do osso) e osteocalcina (OCN). Em uma modalidade, a proteína heteróloga compreende uma sequência mostrada na SEQ ID NO:118.

Em certas modalidades, a proteína heteróloga compreende um segundo domínio ¹⁰F_n3 que se liga a uma proteína-alvo outra que não albumina do soro. Em outras modalidades, o polipeptídeo de fusão compreende ainda um terceiro domínio ¹⁰F_n3 que se liga a uma proteína-alvo. Em uma modalidade, o terceiro domínio ¹⁰F_n3 se liga ao mesmo alvo que o segundo domínio ¹⁰F_n3. Em outras modalidades, o terceiro domínio ¹⁰F_n3 se liga a um alvo diferente do segundo domínio ¹⁰F_n3.

Em uma modalidade, o domínio ¹⁰F_n3 do polipeptídeo de fusão também se liga a uma ou mais de albumina do soro de *rhesus* (RhSA), albumina do soro de macaco cinomólogo (CySA) ou albumina do soro de murino (MuSA). Em outras modalidades, o domínio ¹⁰F_n3 não reage com cruzamento com uma ou mais de RhSA, CySA ou MuSA.

Em certas modalidades, o domínio ¹⁰F_n3 do polipeptídeo de fusão se liga à HSA com uma K_D de 1 uM ou menos. Em algumas modalidades, o domínio ¹⁰F_n3 se liga à HSA com uma K_D de 500 nM ou menos. Em

Em outras modalidades, o domínio ¹⁰F_n3 do polipeptídeo de fusão se liga ao domínio I ou II de HSA. Em uma modalidade, o domínio ¹⁰F_n3 se liga a ambos os domínios I e II de HSA. Em algumas modalidades, o domínio ¹⁰F_n3 se liga à HSA em uma faixa de pH de 5,5 a 7,4. Em outras modalidades, o domínio ¹⁰F_n3 se liga à HSA com uma K_D de 200 nM ou menos em pH 5,5. Em outra modalidade, o domínio ¹⁰F_n3 se liga à HSA com uma K_D de pelo menos 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 20 nM, 10 nM ou 5 nM em uma faixa de pH de 5,5 a 7,4. Em uma modalidade, o domínio ¹⁰F_n3 se liga à HSA com uma K_D de pelo menos 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 20 nM, 10 nM ou 5 nM em pH 5,5.

Em algumas modalidades, a meia-vida no soro do polipeptídeo de fusão na presença de albumina do soro é pelo menos 5 vezes maior do que a meia-vida no soro do polipeptídeo na ausência de albumina do soro. Em certas modalidades, a meia-vida no soro do polipeptídeo de fusão na presença de albumina do soro é pelo menos 2 vezes, 5 vezes, 7 vezes, 10 vezes, 12 vezes, 15 vezes, 20 vezes, 22 vezes, 25 vezes, 27 vezes ou 30 vezes maior do que a meia-vida no soro do polipeptídeo na ausência de albumina do soro. Em algumas modalidades, a albumina no soro é qualquer uma de HSA, RhSA, CySA ou MuSA.

Em certas modalidades, a meia-vida no soro do polipeptídeo de fusão na presença de albumina do soro é pelo menos 20 horas. Em certas modalidades, a meia-vida no soro do polipeptídeo de fusão na presença de albumina do soro é pelo menos 2 horas, 2,5 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 20 horas, 25 horas, 30 horas, 40 horas, 50 horas, 75 horas, 90 horas, 100 horas, 110 horas, 120 horas, 130 horas, 150 horas, 170 horas ou 200 horas. Em algumas modalidades, a meia-vida do polipeptídeo de fusão é observada em um primata (por exemplo, humano ou macaco) ou um murino.

Em qualquer um dos aspectos e modalidades acima, o domínio ¹⁰F_n3 compreende uma sequência selecionada de SEQ ID NO:8, 12, 16, 20

compreendendo um décimo domínio de fibronectina tipo III ($^{10}\text{Fn3}$), onde o domínio $^{10}\text{Fn3}$ (i) compreende uma sequência de aminoácido modificada em uma ou mais das alças AB, BC, CD, DE, EF e FG com relação ao domínio $^{10}\text{Fn3}$ do tipo selvagem, (ii) se liga a uma molécula-alvo não ligada pelo domínio $^{10}\text{Fn3}$ do tipo selvagem e (iii) compreende uma cauda terminal C tendo uma sequência $(\text{ED})_n$, onde n é um inteiro de a partir de 3 a 7. Em certas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 60% de identidade com a sequência de aminoácido mostrada nos resíduos 9-94 de SEQ ID NO:1. Em uma modalidade, a cauda C-terminal compreende ainda uma E, I ou EI no terminal N. Em algumas modalidades, a cauda C-terminal aumenta a solubilidade e/ou reduz agregação do polipeptídeo.

Em certas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma sequência de aminoácido modificada em cada uma das alças BC, DE e FG com relação ao domínio $^{10}\text{Fn3}$ do tipo selvagem. Em outras modalidades, o polipeptídeo se liga ao alvo com uma K_D de 1 μM ou menos.

Em alguns aspectos, a presente invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo o polipeptídeo de qualquer um dos aspectos e modalidades acima. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende ácido succínico, glicina e sorbitol. Em modalidades exemplares, a composição compreende 5 nM a 30 mM de ácido succínico, 5% a 15% de sorbitol e 2,5% a 10% de glicina em pH 6,0. Em certas modalidades, a composição compreende ácido succínico 10 mM, sorbitol 8% e glicina 5% em pH 6,0. Em outras modalidades, a composição farmacêutica compreende ainda um carreador fisiologicamente aceitável.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS E TABELAS

figura 1. Meia-vida de HSA *in vivo* em camundongos. HSA foi injetada em camundongos em 20 mg/kg (figura 1A) ou 50 mg/kg (figura 1B).

figura 2. Determinação de meia-vida de SABA1-4 em camundongos. figura 2A: SABA1.1; figura 2B: SABA2.1; figura 2C: SABA3.1; e figura

em camundongos de SABA1-4 quando coinjetada com HSA.

figura 4. Determinação de meia-vida para SABA1.1 (figura 4A) e SABA5.1 (figura 4B) em macaco cinomólogo.

figura 5. Ligação de SABA1.2 a albuminas de humano, camundongo e rato através de ensaio ELISA de ligação direta.

figura 6. Determinação de estequiometria de SABA1.1 e HSA. SABA1.1 e HSA se ligam com uma estequiometria de 1:1.

figura 7. Análise BIACORE de SABA1.2 se ligando a fragmentos de domínio recombinante de HSA.

figura 8. Perfil farmacocinético para SABA1.2 em macacos dosados em 1 mpk e 10 mpk.

figura 9. Perfil farmacocinético para SABA1.2 em macacos dosados intravenosamente ou subcutaneamente a 1 mpk.

figura 10. Mapa de plasmídeo do vetor pET29b usado na expressão produtiva de fusões FGF21 e SABA.

figura 11. Calorimetria de titulação isotérmica representativa de uma fusão SABA-FGF21v1 com HSA a 37° C em tampão de PBS. Valores determinados neste ensaio: $N = 0,87$; $K_D = 3,8 \times 10^{-9} \text{ M}$; $\Delta H = -15360 \text{ cal/mol}$.

figura 12. Dados de sensograma SPR para a ligação de SABA1-FGF21v1 à HSA (A), CySA (B) e MuSA (C) ou SABA1-FGF21v3 à HSA (D), CySA (E) e MuSA (F) a 37° C.

figura 13. Comparação de atividade de FGF21 marcado com His vs. SABA1-FGF21v1 em estimulação de níveis de pERK ½ em células HEK β-Klotho na presença de albumina do soro humano.

figura 14. Comparação de atividade de FGF1, FGF21 marcada com His6 e SABA1-FGF21v1 na estimulação de níveis de pERK ½ em células parentais HEK vs. células HEK β-Klotho. Gráficos representativos de estimulação de resposta de dose de níveis de pERK ½ em células parentais HEK (figura 14A) e células expressando HEK β-Klotho (figura 14B). Os da-

em camundongos *ob/ob* diabéticos. Níveis de glicose no plasma pós-prandiais.

figura 16. Fusões de SABA e FGF21 aumentaram a $t_{1/2}$ ~27 vezes comparado com FGF21 marcado com His em macacos.

5 figuras 17A e B. Mostram duas vistas do complexo HuSA/SABA1.2 com a segunda vista (figura 17B) girada 70° sobre o eixo vertical da primeira vista (figura 17A). A HuSA é mostrada em uma representação de superfície com SABA1.2 mostrada como um desenho, isto é, com os filamentos β como setas e as alças como fios. As alças diversificadas em
10 SABA1.2 são mostradas em preto, enquanto os resíduos de contato na HuSA são mostrados em um tom mais claro de cinza. Os três domínios estruturais de HuSA são marcados (isto é, I, II e III).

figura 18. Esquema de Aumento de Dose e Coortes de tratamento (vide Exemplo A9). Semana de estudo indica duração geral do estudo.
15 Semanas (Wk) dentro de cada coorte indica duração a partir do início do tratamento neste coorte. (a) Tratamento em um dado coorte não começará até aproximadamente 4 semanas após o último indivíduo no coorte anterior completar a visita do Dia 29 para permitir análises PK. (b) Fileira 1, 2 ou 3 em cada coorte indica subgrupos que começam em intervalos separados de
20 1 semana (intervalo de 15 dias entre os subgrupos 1 e 2 no Coorte 1). O Grupo 1 vai compreender 1 indivíduo tratado com SABA1.2 e 1 indivíduo com placebo; o Grupo 2 vai compreender 4 indivíduos tratados com SABA1.2 e 1 indivíduo com placebo; o Grupo 3 vai compreender 5 (para o Coorte 1) ou 4 (para os Coortes 2 e 3) indivíduos tratados com SABA1.2 e 1
25 (para todo os coortes) indivíduo tratado com placebo. As setas ($\uparrow$) indicam tratamento (Dias 1 e 15 para cada grupo); as linhas sólidas (—) indicam período de observação ativo; e linhas pontilhadas (---) indicam acompanhamento de segurança.

figura 19. Níveis de HbA1c em camundongos *ob/ob* após 14 dias
30 de tratamento com SABA1-FGF21v1.

figura 21. Exemplos de aminoácidos ortogonalmente protegidos para uso em síntese de peptídeo de fase sólida (superior). Outros blocos estruturais úteis para síntese de fase sólida são também ilustrados (inferior).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

5 Definições

Conforme aqui usado, os termos e expressões que seguem devem ter os significados mostrados abaixo. A menos que de outro modo definido, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado que geralmente compreendido por um versado comum na técnica.

10 As formas singulares "um", "uma" e "o" e "a" incluem referência no plural a menos que o contexto claramente dite o contrário.

Os termos "compreende" e "compreendendo" são usados no sentido inclusivo, aberto, significando que elementos adicionais podem ser incluídos.

15 O termo "incluindo" é usado para significar "incluindo, mas não limitado a". "Incluindo" e "incluindo, mas não limitado a" são usados intercomutavelmente.

O termo "proteína tipo anticorpo" refere-se a uma proteína não imunoglobulina tendo uma "dobra tipo imunoglobulina", isto é, compreendendo cerca de 80-150 resíduos de aminoácido que são estruturalmente organizados em um conjunto de filamentos beta ou tipo beta, formando folhas beta, onde os filamentos beta ou tipo beta são conectados por porções de alça intervenientes. As folhas beta formam o núcleo estável da proteína tipo anticorpo, enquanto criando duas "faces" compostas de alças que conectam os filamentos beta e tipo beta. Conforme aqui descrito, essas alças podem ser variadas para criar sítios de ligação de ligante customizados, e tais variações podem ser geradas sem romper a estabilidade geral da proteína. Um exemplo de tal proteína tipo anticorpo é uma "proteína estruturada baseada em fibronectina", com a qual quer dizer um polipeptídeo baseado em um domínio tipo III da fibronectina (Fn3). Em um aspecto, uma proteína

20

25

30

Por um "polipeptídeo" quer dizer qualquer sequência de dois ou mais aminoácidos, sem importar o comprimento, modificação pós-traducional ou função. "Polipeptídeo", "peptídeo" e "proteína" são usados intercomutavelmente aqui.

5 "Porcentagem (%) de identidade de sequência de aminoácido" é aqui definida como a porcentagem de resíduos de aminoácido em uma primeira sequência que são idênticos aos resíduos de aminoácido em uma segunda sequência, após alinhamento das sequências e introdução de lacunas, se necessário, para obter a identidade de sequência percentual máxima, e não considerando quaisquer substituições conservativas como parte da identidade de sequência. Alinhamento para propósitos de determinação de identidade de sequência de aminoácido percentual pode ser obtido de várias maneiras que estão dentro da habilidade na técnica, por exemplo, usando *software* de computador publicamente disponível tal como *software* 10 BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2 ou Megalign (DNASTAR). Aqueles versados na técnica podem determinar parâmetros apropriados para medição de alinhamento, incluindo quaisquer algoritmos necessários para obter alinhamento máximo no comprimento integral das sequências sendo comparadas. Para os presente propósitos, no entanto, valores de identidade de sequência de aminoácido % são obtidos conforme descrito abaixo usando o programa de computador de comparação de sequência ALIGN-2. O programa de computador de comparação de sequência ALIGN-2 produzido pela Genentech, Inc. foi depositado com documentação de usuário no U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559, onde ele está registrado sob U.S. Copyright Registration No. TXU510087 e está publicamente disponível da 25 Genentech, Inc., South San Francisco, Calif. O programa ALIGN-2 deve ser compilado para uso em um sistema operacional UNIX, preferivelmente UNIX V4.0D digital. Todos os parâmetros de comparação de sequência são ajustados pelo programa ALIGN-2 e não variam.

30 Para os presentes propósitos, a identidade de sequência de a-

pressa como uma dada sequência de aminoácido A que tem ou compreende uma certa identidade de sequência de aminoácido % para, com ou contra uma dada sequência de aminoácido B) é calculada como segue: 10 vezes a fração X/Y onde X é o número de resíduos de aminoácido classificados como compatibilidades idênticas pelo programa de alinhamento de sequência ALIGN-2 no alinhamento do programa de A e B, e onde Y é o número total de resíduos de aminoácido em B. Será compreendido que onde o comprimento da sequência de aminoácido A não for igual ao comprimento da sequência de aminoácido B, a identidade de sequência de aminoácido % de A para B não vai ser igual à identidade de sequência de aminoácido % de B para A.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de um fármaco eficaz para tratar uma doença ou distúrbio em um mamífero e/ou aliviar até certo ponto um ou mais dos sintomas associados com o distúrbio.

O termo "SABA" refere-se a Serum Albumin Binding Adnectins[®]. Adnectins[®] (Adnexus, uma Bristol-Myers Squibb R&D Company) são proteínas estruturadas de ligação à ligante com base no décimo domínio de fibronectina tipo III, isto é, o décimo módulo de Fn3, (¹⁰Fn3).

A meia-vida ($t_{1/2}$) de uma sequência de aminoácido ou composto pode geralmente ser definida como o tempo para a concentração no soro do polipeptídeo ser reduzida em 50% *in vivo* devido a, por exemplo, degradação da sequência ou composto e/ou eliminação ou sequestro da sequência ou composto por mecanismos naturais. A meia-vida pode ser determinada de qualquer maneira conhecida na técnica, tal como através de análise farmacocinética. Vide, por exemplo, M. Gibaldi & D. Perron "Pharmacokinetics", publicado por Marcel Dekker, 2ª Edição Rev. (1982). A meia-vida pode ser expressa usando parâmetros tais como a $t_{1/2}$ -alfa, $t_{1/2}$ -beta e a área sob a curva (AUC). Um "aumento em meia-vida" refere-se a um aumento em qualquer um desses parâmetros, quaisquer dois desses parâmetros ou todos os

na AUC ou ambas.

O termo "PK" é uma abreviatura para "farmacocinética" e compreende propriedades de um composto incluindo, a título de exemplo, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação por um indivíduo. Uma "proteína de modulação de PK" ou "porção de PK" refere-se a qualquer proteína, peptídeo ou porção que afeta as propriedades farmacocinéticas de uma molécula biologicamente ativa quando fundida a ou administrada junto com a molécula biologicamente ativa.

Visão geral

Fn3 refere-se a um domínio tipo III de fibronectina. Um domínio Fn3 é pequeno, monomérico, solúvel e estável. Ele não tem ligações dissulfeto e, então, é estável sob condições de redução. A estrutura geral de Fn3 lembra a dobra de imunoglobulina. Domínios Fn3 compreendem, em ordem do terminal N para o terminal C, um filamento beta ou tipo beta, A; uma alça, AB; um filamento beta ou tipo beta, B; uma alça BC; um filamento beta ou tipo beta, C; uma alça CD; um filamento beta ou tipo beta, D; uma alça, DE; um filamento beta ou tipo beta, E; uma alça, EF; um filamento beta ou tipo beta, F; uma alça, FG; e um filamento beta ou tipo beta, G. Os sete filamentos β antiparalelo são dispostos como duas folhas beta que formam um núcleo estável, enquanto criando duas "faces" compostas das alças que conectam os filamentos beta ou tipo beta. As alças AB, CD e EF estão localizadas em uma face e as alças BC, DE e FG estão localizadas na face oposta. Qualquer uma ou todas as alças AB, BC, CD, DE, EF e FG podem participar em ligação de ligante. Há pelo menos 15 módulos diferentes de Fn3, e embora a homologia de sequência entre os módulos seja baixa, eles compartilham uma similaridade alta em estrutura terciária.

Adnectins[®] (Adnexus, uma Bristol-Myers Squibb R&D Company) são proteínas estruturadas de ligação a ligante baseadas no décimo domínio de fibronectina tipo III, isto é, o décimo módulo de Fn3, (¹⁰Fn3). A sequência de aminoácido de um ¹⁰Fn3 de ocorrência natural humano é mostrada na

PVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAVTGRGDSPASSKPISINYRT

(SEQ ID NO:1) (as alças AB, CD e EF estão sublinhadas e as alças BC, FG e DE estão destacadas em negrito).

Na SEQ ID NO:1, a alça AB corresponde aos resíduos 15-16, a
 5 alça BC corresponde aos resíduos 21-30, a alça CD corresponde aos resíduos 39-45, a alça DE corresponde aos resíduos 51-56, a alça EF corresponde aos resíduos 60-66 e a alça FG corresponde aos resíduos 76-87. (Xu e outros, *Chemistry & Biology* 2002 9:933-942). As alças BC, DE e FG alinham ao longo de uma face da molécula e as alças AB, CD e EF alinham ao
 10 longo da face oposta da molécula. Na SEQ ID NO:1, filamento beta A corresponde aos resíduos 9-14, o filamento beta B corresponde aos resíduos 17-20, o filamento beta C corresponde aos resíduos 31-38, o filamento beta D corresponde aos resíduos 46-50, o filamento beta E corresponde aos resíduos 57-59, o filamento beta F corresponde aos resíduos 67-75 e o filamento
 15 beta G corresponde aos resíduos 88-94. Os filamentos são conectados uns aos outros através da alça correspondente, por exemplo, filamentos A e B são conectados através da alça AB no filamento de formação A, alça AB, filamento B, etc. Os primeiros 8 aminoácidos de SEQ ID NO:1 (acima em itálico) podem ser deletados enquanto ainda retendo atividade de ligação da
 20 molécula. Resíduos envolvidos na formação do núcleo hidrofóbico (os "resíduos de aminoácido de núcleo") incluem os aminoácidos correspondendo aos aminoácidos que seguem de SEQ ID NO:1, L8, V10, A13, L18, I20, W22, Y32, I34, Y36, F48, V50, A57, I59, L62, Y68, I70, V72, A74, I88, I90 e Y92, onde os resíduos de aminoácido de núcleo são representados pelo código de aminoácido de uma letra seguido pela posição na qual eles estão
 25 localizados dentro da SEQ ID NO:1. Vide, por exemplo, Dickinson e outros, *J. Mol. Biol.* 236: 1079-1092 (1994).

¹⁰F_n3 são estruturalmente e funcionalmente análogos a anticorpos, especificamente a região variável do anticorpo. Embora os domínios
 30 ¹⁰F_n3 possam ser descritos como "imitações de anticorpo" ou "proteínas tipo

melhores comparado com anticorpo, e eles não têm ligações dissulfeto que são conhecidas impedir ou prevenir dobra apropriada sob certas condições. Ligantes à base de $^{10}\text{Fn3}$ de albumina do soro exemplares são predominantemente monoméricos com T_m 's variando $\sim 65^\circ \text{C}$.

5 As alças BC, DE e FG de $^{10}\text{Fn3}$ são análogas às regiões de determinação de complementaridade (CDRs) de imunoglobulinas. Alteração da sequência de aminoácido nessas regiões de alça muda a especificidade de ligação de $^{10}\text{Fn3}$. Os domínios $^{10}\text{Fn3}$ com modificações em alças AB, CD e EF podem ser também feitos a fim de produzir uma molécula que se liga a

10 um alvo desejado. As sequências de proteína fora das alças são análogas às regiões de estrutura principal de imunoglobulinas e desempenham um papel na conformação estrutural do $^{10}\text{Fn3}$. Alterações nas regiões tipo estrutura principal de $^{10}\text{Fn3}$ são permissíveis até o ponto que a conformação estrutural não seja tão alterada de maneira a romper ligação de ligante. Métodos para geração de ligantes específicos de ligante de $^{10}\text{Fn3}$ foram descritos

15 nas Publicações PCT Nos. 00/034787, WO 01/64942 e WO 02/032925, revelando ligantes de $\text{TNF}\alpha$ de alta afinidade, Publicação PCT No. WO 2008/097497, revelando ligantes de VEGFR de alta afinidade e Publicação PCT No. WO 2008/066752, descrito ligantes de IGFIR de alta afinidade. Referências adicionais discutindo ligantes de $^{10}\text{Fn3}$ e métodos de seleção de

20 ligantes incluem Publicações PCT Nos. WO 98/056915, WO 02/081497 e WO 2008/031098 e Publicação U.S. No. 2003186385.

Conforme acima descrito, os resíduos de aminoácido correspondendo aos resíduos 21-30, 51-56 e 76-87 de SEQ ID NO:1 definem as alças

25 BC, DE e FG. No entanto, deve ser compreendido que nem todo resíduo dentro da região de alça precisa ser modificado a fim de obter um ligante de $^{10}\text{Fn3}$ tendo afinidade mais forte com um alvo desejado, tal como albumina de soro humano. Por exemplo, em muitos dos exemplos descritos aqui, apenas resíduos correspondendo a aminoácidos 23-30 da alça BC e 52-55 da

30 alça DE foram modificados para produzir ligantes de $^{10}\text{Fn3}$ de alta afinidade.

DE pode ser definida por aminoácidos correspondendo aos resíduos 52-55 de SEQ ID NO:1. Ainda, inserções e deleções nas regiões de alça podem ser também feitas enquanto ainda produzindo ligantes de $^{10}\text{Fn3}$ de alta afinidade. Por exemplo, a SEQ ID NO:4 (SABA 1) é um exemplo de um ligante
5 de HSA onde a alça FG contém uma deleção de quatro aminoácidos, isto é, os 11 resíduos correspondendo aos aminoácidos 21-29 de SEQ ID NO:1 foram substituídos com sete aminoácidos. A SEQ ID NO:113 é um exemplo de um ligante de HSA onde a alça FG contém uma inserção de aminoácido, isto é, os 11 resíduos correspondendo aos aminoácidos 21-29 de SEQ ID
10 NO:1 foram substituídos com doze aminoácidos.

Desta maneira, em algumas modalidades, uma ou mais alças selecionadas de BC, DE e FG podem ser estendidas ou encurtadas em comprimento com relação à alça correspondente em $^{10}\text{Fn3}$ humano do tipo selvagem. Em algumas modalidades, o comprimento da alça pode ser pro-
15 longado em 2-25 aminoácidos. Em algumas modalidades, o comprimento da alça pode ser diminuído em 1-11 aminoácidos. Em particular, a alça FG de $^{10}\text{Fn3}$ é de 12 resíduos de comprimento, enquanto a alça correspondente em cadeias pesadas de anticorpo varia de 4-28 resíduos. Para otimizar ligação de antígeno, então, o comprimento da alça FG de $^{10}\text{Fn3}$ pode ser alterado
20 em comprimento bem como em sequência para cobrir a faixa de CDR3 de 4-28 resíduos para obter flexibilidade e afinidade maiores possíveis em ligação de antígeno. Em algumas modalidades, o motivo de ligação à integrina "arginina-glicina-ácido aspártico" (RGD) pode ser substituído por uma sequência de aminoácido polar-aminoácido neutro-aminoácido ácido (na direção N-terminal para C-terminal).
25

$^{10}\text{Fn3}$ geralmente começa com o resíduo de aminoácido correspondendo ao número 1 de SEQ ID NO:1. No entanto, domínios com deleções de aminoácido são também compreendidos pela invenção. Em algumas modalidades, resíduos de aminoácido correspondendo aos primeiros
30 oito aminoácidos de SEQ ID NO:1 são deletados. Sequências adicionais po-

geralmente clivado, deixando um G no terminal N. Em algumas modalidades, sequências de extensão podem ser postas no terminal C do domínio $^{10}\text{Fn3}$, por exemplo, EIDKPSQ (SEQ ID NO:54), EIEKPSQ (SEQ ID NO:60) ou EIDKPSQLE (SEQ ID NO:61). Tais sequências C-terminais são referidas aqui como caudas ou extensões e são descritas adicionalmente aqui. Em algumas modalidades, um marcador His6 pode ser posto no terminal N ou terminal C.

As sequências de ligação não ligantes de $^{10}\text{Fn3}$, isto é, a "estrutura de $^{10}\text{Fn3}$ ", podem ser alteradas contanto que o $^{10}\text{Fn3}$ retenha função de ligação de ligante e/ou estabilidade estrutural. Em algumas modalidades, um ou mais de Asp 7, Glu 9 e Asp 23 são substituídos por outro aminoácido, tal como, por exemplo, um resíduo de aminoácido não negativamente carregado (por exemplo, Asn, Lys, etc). Essas mutações foram relatadas ter o efeito de promoção de maior estabilidade do $^{10}\text{Fn3}$ mutante em pH neutro comparado com a forma do tipo selvagem (vide, Publicação PCT No. WO 02/04523). Uma variedade de alterações adicionais na estrutura de $^{10}\text{Fn3}$ que são ou benéficas ou neutras foram descritas. Vide, por exemplo, Batori e outros, *Protein Eng.* 2002 15(12):1015-20; Koide e outros, *Biochemistry* 2001 40(34):10326-33.

A estrutura de $^{10}\text{Fn3}$ pode ser modificada por uma ou mais substituições conservativas. Tanto quanto 5%, 10%, 20% ou até mesmo 30% ou mais dos aminoácidos na estrutura de $^{10}\text{Fn3}$ podem ser alterados por uma substituição conservativa sem substancialmente alterar a afinidade do $^{10}\text{Fn3}$ com um ligante. Por exemplo, a modificação da estrutura preferivelmente reduz a afinidade de ligação do ligante de $^{10}\text{Fn3}$ com um ligante em menos do que 100 vezes, 50 vezes, 25 vezes, 10 vezes, 5 vezes ou 2 vezes. Pode ser que tais mudanças alterem a imunogenicidade do $^{10}\text{Fn3}$ *in vivo*, e onde a imunogenicidade for diminuída, tais mudanças serão desejáveis. Conforme aqui usado, "substituições conservativas" são resíduos que são fisicamente ou funcionalmente similares aos resíduos de referência correspondentes.

bilidade em formar ligações covalentes ou de hidrogênio, ou similar. Substituições conservativas preferidas são aquelas que satisfazem os critérios definidos para uma mutação por ponto aceita em Dayhoff e outros, *Atlas of Protein Sequence and Structure* 5:345-352 (1978 & Sup.). Exemplos de substituições conservativas são substituições dentro dos grupos que seguem: (a) valina, glicina, (b) glicina, alanina; (c) valina, isoleucina, leucina; (d) ácido aspártico, ácido glutâmico; (e) asparagina, glutamina; (f) serina, treonina; (g), lisina, arginina, metionina; e (g) fenilalanina, tirosina.

Em certas modalidades, proteínas do tipo anticorpo com base na estrutura de $^{10}\text{Fn3}$ podem ser geralmente definidas pela sequência que segue:

EWVAAT(X)_aSLLI(X)_xYYRITYGE(X)_bQEFTV(X)_yATI(X)_cDYTITVYAV(X)_zISINYRT
(SEQ ID NO:2).

Na SEQ ID NO:2, a alça AB é representada por X_a , a alça CD é representada por X_b , a alça EF é representada por X_c , a alça BC é representada por X_x , a alça DE é representada por X_y e a alça FG é representada por X_z . X representa qualquer aminoácido e o subscrito seguindo o X representa um inteiro do número de aminoácidos. Em particular, a pode estar em qualquer lugar de 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 ou 1-2 aminoácidos; e b, c, x, y e z podem estar cada um independentemente em qualquer lugar de 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 ou 6-7 aminoácidos. Em modalidades preferidas, a são 2 aminoácidos, b são 7 aminoácidos, c são 7 aminoácidos, x são 9 aminoácidos, y são 6 aminoácidos e z são 12 aminoácidos. As sequências dos filamentos beta podem ter em qualquer lugar de a partir de 0 a 10, de a partir de 0 a 8, de partir de 0 a 6, de a partir de 0 a 5, de a partir de 0 a 4, de a partir de 0 a 3, de a partir de 0 a 2 ou de a partir de 0 a 1 substituições, deleções ou adições em todas as 7 regiões de estrutura com relação aos aminoácidos correspondentes mostrados na SEQ ID NO:1. Em uma modalidade exemplar, as sequências dos filamentos beta podem ter em qualquer lugar

de 0 a 1 substituições conservativas em todas as 7 regiões de estrutura com relação aos aminoácidos correspondentes mostrados na SEQ ID NO:1. Em certas modalidades, os resíduos de aminoácido de núcleo são fixados e quaisquer substituições, substituições conservativas, deleções ou adições ocorrem em resíduos outros que não os resíduos de aminoácido de núcleo. Em modalidades exemplares, as alças BC, DE e FG conforme representado por $(X)_x$, $(X)_y$ e $(X)_z$, respectivamente, são substituídas com polipeptídeos compreendendo as sequências de alça BC, DE e FG de qualquer um dos ligantes de HSA mostrados na Tabela 2 abaixo (isto é, SEQ ID NOs:4, 8, 12, 16, 20 e 24-44 na Tabela 2).

Em certas modalidades, proteínas tipo anticorpo com base na estrutura de $^{10}\text{Fn3}$ podem ser definidas geralmente pela sequência:

EVVAATPTSL-

LI(X)_xYYRITYGETGGNSPVQEFTV(X)_yATISGLKPGVDYTITVYAV(X)_zNYRT

(SEQ ID NO:3)

Na SEQ ID NO:3, a alça BC é representada por X_x , a alça DE é representada por X_x e a alça FG é representada por X_z . X representa qualquer aminoácido e o subscrito seguindo o X representa um inteiro do número de aminoácidos. Em particular, x, y e z podem, cada um, independentemente, estar em qualquer lugar de 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 e 6-7 aminoácidos. Em modalidades preferidas, x são 9 aminoácidos, y são 6 aminoácidos e z são 12 aminoácidos. As sequências dos filamentos beta podem estar em qualquer lugar de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2 ou de 0 a 1 substituições, deleções ou adições em todas as 7 regiões de estrutura com relação aos aminoácidos correspondentes mostrados na SEQ ID NO:1. Em uma modalidade exemplar, as sequências dos filamentos beta podem estar em qualquer lugar de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2 ou de 0 a 1 substituições de aminoácido conservativas em todas as 7 regiões de estrutura relativas aos aminoácidos correspondentes mostrados na SEQ

adições ocorrem em resíduos outros que não os resíduos de aminoácido de núcleo. Em modalidades exemplares, as alças BC, DE e FG conforme representado por $(X)_x$, $(X)_y$ e $(X)_z$, respectivamente, são substituídas com polipeptídeos compreendendo as sequências de alça BC, DE e FG de qualquer um dos ligantes de HSA mostrados na Tabela 2 abaixo (isto é, SEQ ID NOs:4, 8, 12, 16, 20 e 24-44 na Tabela 2).

Domínios $^{10}\text{Fn3}$ com Caudas com ED

Em um aspecto, a presente invenção provê um polipeptídeo compreendendo um décimo domínio de fibronectina tipo III ($^{10}\text{Fn3}$), onde o domínio $^{10}\text{Fn3}$ (i) compreende uma sequência de aminoácido modificada em uma ou mais das alças AB, BC, CD, DE, EF e FG com relação ao domínio $^{10}\text{Fn3}$ do tipo selvagem, (ii) se liga a uma molécula-alvo não ligada ao domínio $^{10}\text{Fn3}$ do tipo selvagem e (iii) compreende um cauda C-terminal tendo uma sequência $(\text{ED})_n$, onde n é um inteiro de a partir de 2-10, 2-8, 2-5, 3-10, 3-8, 3-7, 3-5 ou 4-7 ou onde n é 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10.

Em certas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com a sequência de aminoácido mostrada nos resíduos 9-94 de SEQ ID NO:1. Em certas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende SEQ ID NO:1, 2 ou 3. Em certas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende os aminoácidos 9-94 de SEQ ID NO:1.

Em certas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ com uma cauda com ED compreende um E, I ou EI no terminal C um pouco antes das repetições de ED. Em algumas modalidades, as repetições de ED aumentam a solubilidade e/ou reduzem agregação do domínio de $^{10}\text{Fn3}$.

Em certas modalidades, o domínio $^{10}\text{Fn3}$ com uma cauda com ED compreende uma sequência de aminoácido modificada em cada uma das alças BC, DE e FG com relação ao domínio $^{10}\text{Fn3}$ do tipo selvagem. Em outras modalidades, um domínio $^{10}\text{Fn3}$ com uma cauda com ED se liga a um alvo desejado com uma K_D de 1 μM ou menos.

vés de filtração renal e degradação devido ao seu tamanho pequeno de ~10 kDa ($t_{1/2}$ = 15-45 minutos em camundongos; 3 horas em macacos). Em certos aspectos, o pedido provê domínios $^{10}\text{Fn3}$ que se ligam especificamente à albumina do soro, por exemplo, albumina do soro humano (HSA) para pro-
 5 prolongar a $t_{1/2}$ do domínio de $^{10}\text{Fn3}$.

HSA tem uma concentração no soro de 600 μM e uma $t_{1/2}$ de 19 dias em humanos. A $t_{1/2}$ prolongada de HSA foi atribuída, em parte, à sua reciclagem pelo receptor Fc neonatal (FcRn). HSA se liga a FcRn de uma maneira dependente do pH após absorção endossomal em células endoteli-
 10 ais; esta interação recicla HSA de volta para a corrente sanguínea, desta maneira desviando-a da degradação lisossomal. FcRn é amplamente expresso e o curso de reciclagem é pensado ser constitutivo. Na maioria dos tipos de célula, a maioria do FcRn reside no endossoma de classificação intracelular. HSA é prontamente internalizada por um mecanismo não espe-
 15 cífico de pinocitose de fase fluida e resgatada da degradação no lisossoma por FcRn. No pH ácido encontrado no endossoma, a afinidade de HSA para FcRn aumenta (5 μM em pH 6,0). Uma vez ligada a FcRn, HSA é desviada do curso de degradação lisossomal, sofre transcitose para e liberada na superfície da célula.

20 Em um aspecto, a invenção provê proteínas tipo anticorpo compreendendo um domínio $^{10}\text{Fn3}$ de ligação à albumina do soro. Em modalidades exemplares, as proteínas $^{10}\text{Fn3}$ de ligação à albumina do soro descritas aqui se ligam à HSA com uma K_D de menos do que 3 μM , 2,5 μM , 2 μM , 1,5 μM , 1 μM , 500 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 1 nM, 500 pM, 100 pM, 100 pM.
 25 100 pM, 50 pM ou 10 pM. Em certas modalidades, as proteínas $^{10}\text{Fn3}$ de ligação à albumina do soro descritas aqui se ligam à HSA com uma K_D de menos do que 3 μM , 2,5 μM , 2 μM , 1,5 μM , 1 μM , 500 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 1 nM, 500 pM, 100 pM. 100 pM, 50 pM ou 10 pM em uma faixa de pH de 5,5 a 7,4 a 25° C ou 37° C. Em algumas modalidades, as proteínas $^{10}\text{Fn3}$
 30 de ligação à albumina do soro descritas aqui se ligam mais firmemente à

Em certas modalidades, as proteínas $^{10}\text{Fn3}$ de ligação à HSA descritas aqui podem também se ligar à albumina do soro de um ou mais de macaco, rato ou camundongo. Em certas modalidades, as proteínas $^{10}\text{Fn3}$ de ligação à albumina do soro descritas aqui se ligam à albumina do soro de *rhesus* (RhSA) ou albumina do soro de macaco cinomólogo (CySA) com uma K_D de menos do que 3 μM , 2,5 μM , 2 μM , 1,5 μM , 1 μM , 500 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 1 nM, 500 pM ou 100 pM.

Em certas modalidades, as proteínas $^{10}\text{Fn3}$ de ligação à albumina do soro descritas aqui se ligam ao domínio I e/ou ao domínio II de HSA. Em uma modalidade, as proteínas $^{10}\text{Fn3}$ de ligação à albumina do soro descritas aqui não se ligam ao domínio III de HSA.

Em certas modalidades, o $^{10}\text{Fn3}$ de ligação à albumina do soro (SABA) compreende uma sequência tendo pelo menos 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80% ou 85% de identidade com o domínio $^{10}\text{Fn3}$ do tipo selvagem (SEQ ID NO:1). Em uma modalidade, pelo menos uma das alças BC, DE ou FG é modificada com relação ao domínio $^{10}\text{Fn3}$ do tipo selvagem. Em uma modalidade, pelo menos uma das alças BC, DE ou FG é modificada com relação ao domínio $^{10}\text{Fn3}$ do tipo selvagem. Em outra modalidade, pelo menos duas das alças BC, DE ou FG são modificadas com relação ao domínio $^{10}\text{Fn3}$ do tipo selvagem. Em outra modalidade, todas as três alças BC, DE e FG são modificadas com relação ao domínio $^{10}\text{Fn3}$ do tipo selvagem. Em outras modalidades, uma SABA compreende uma sequência tendo pelo menos 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ou 95% de identidade com qualquer uma das 26 sequências de SABA mostradas na Tabela 2 (isto é, SEQ ID NOs:4, 8, 12, 16, 20 e 24-44) ou qualquer uma das sequências de SABA estendidas mostradas na Tabela 2 (isto é, SEQ ID NOs:89-116, menos o marcador 6xHIS).

Em certas modalidades, uma SABA conforme descrito aqui pode compreender a sequência conforme mostrado na SEQ ID NO:2 ou 3, onde as alças BC, DE e FG conforme representado por (X)x, (X)y e (X)z, respecti-

(isto é, SEQ ID NOs:4, 8, 12, 16, 20 e 24-44 na Tabela 2) ou sequências pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% idênticas às sequências de alça BC, DE e FG das 26 sequências de SABA de núcleo. Em modalidades exemplares, uma SABA conforme descrito aqui é definida pela

5 SEQ ID NO:3 e tem um conjunto de sequências de alça de BC, DE e FG de qualquer uma das 26 sequências de SABA de núcleo (isto é, SEQ ID NOs:4, 8, 12, 16, 20 e 24-44 na Tabela 2). As regiões de estrutura de tal SABA podem ser em qualquer lugar de 0 a 20, de 0 a 15, de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2 ou de 0 a 1 substituições, substitui-

10 ções conservativas, deleções ou adições com relação aos resíduos de aminoácidos estruturados de SEQ ID NO:1. Por exemplo, SABA1 tem a sequência de núcleo mostrada na SEQ ID NO:4 e compreende alças BC, DE e FG conforme mostrado nas SEQ ID NOs:5-7, respectivamente. Desta maneira, uma SABA baseada no núcleo de SABA1 pode compreender SEQ ID

15 NO:2 ou 3, onde $(X)_x$ compreende SEQ ID NO:5, $(X)_y$ compreende SEQ ID NO:6 e $(X)_z$ compreende SEQ ID NO:7. Construtos similares são compreendidos utilizando o conjunto de alças BC, DE e FG de outras sequências de núcleo de SABA. As regiões de estrutura de tal SABA podem compreender qualquer lugar de 0 a 20, de 0 a 15, de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5,

20 de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2 ou de 0 a 1 substituições, substituições conservativas, deleções ou adições com relação aos resíduos de aminoácido de estrutura de SEQ ID NO:1. Tais modificações de estrutura podem ser feitas, contanto que a SABA seja capaz de se ligar à albumina do soro, por exemplo, HSA, com uma K_D desejada.

25 Em certas modalidades, uma SABA (por exemplo, uma sequência de núcleo de SABA ou uma sequência baseada na mesma conforme descrito acima) pode ser modificada para compreender uma sequência de extensão N-terminal e/ou uma sequência de extensão C-terminal. Sequências de extensão exemplares são mostradas na Tabela 2. Por exemplo, a

30 SEQ ID NO:89 chamada SABA1.1 compreende a sequência de SABA 1 de

(SEQ ID NO:54, chamada AdCT1). SABA1.1 compreende ainda um marcador His6 no terminal C, no entanto, deve ser compreendido que o marcador His6 é completamente opcional e pode ser substituído em qualquer lugar dentro das sequências de extensão N- ou C-terminais. Ainda, qualquer uma das sequências de extensão N- ou C-terminais exemplares providas na Tabela 2 (SEQ ID NOs:45-64 e 215), e qualquer variantes das mesmas, pode ser usada para modificar qualquer dada sequência de núcleo de SABA provida na Tabela 2. Em certas modalidades, uma sequência ligante provida na Tabela 2 (SEQ ID NOs:65-88, 216-221 e 397) pode ser usada como uma sequência de cauda C-terminal, ou sozinha ou em combinação com uma das SEQ ID NOs:54-64 ou 215.

Em certas modalidades, as sequências de extensão C-terminais (também chamadas "caudas") compreendem resíduos E e D e podem ser de entre 8 e 50, 10 e 30, 10 e 20, 5 e 10 e 2 e 4 aminoácidos de comprimento. Em algumas modalidades, as sequências de cauda incluem ligantes à base de ED onde a sequência compreende repetições em tandem de ED. Em modalidades exemplares, as sequências de cauda compreendem 2-10, 2-7, 2-5, 3-10, 3-7, 3-5, 3, 4 ou 5 repetições de ED. Em certas modalidades, as sequências de cauda baseadas em ED podem também incluir resíduos de aminoácido adicionais tais como, por exemplo: EI, EID, ES, EC, EGS e EGC. Tais sequências são baseadas, em parte, em sequências de cauda de Adnectin®, tal como EIDKPSQ (SEQ ID NO:54), onde os resíduos D e K foram removidos. Em modalidades exemplares, a cauda baseada em ED compreende um resíduo E, I ou EI antes das repetições de ED.

Em outras modalidades, as sequências de cauda podem ser combinadas com outras sequências de ligante conhecidas (por exemplo, SEQ ID NOs:65-88, 216-221 e 397 na Tabela 2) conforme necessário quando projetando uma molécula de fusão SABA, por exemplo, SEQ ID NO:147 (SABA1-FGF21v16), onde EIEDEDEDEDED é unida a GSGSGSGS.

Fusões de Adnectin® de Ligação à Albumina do Soro (SABA)

porção adicional. A porção adicional pode ser útil para qualquer propósito de diagnóstico, imagem ou terapêutico.

Em certas modalidades, a meia-vida no soro da porção fundida à SABA é aumentada com relação à meia-vida no soro da porção quando não conjugada à SABA. Em certas modalidades, a meia-vida no soro da fusão de SABA é pelo menos 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1500, 1800, 1900, 2000, 2500 ou 3000% maior com relação à meia-vida no soro da porção quando não fundida à SABA. Em outras modalidades, a meia-vida no soro da fusão de SABA é pelo menos 1,5 vez, 2 vezes, 2,5 vezes, 3 vezes, 3,5 vezes, 4 vezes, 4,5 vezes, 5 vezes, 6 vezes, 7 vezes, 8 vezes, 10 vezes, 12 vezes, 13 vezes, 15 vezes, 17 vezes, 20 vezes, 22 vezes, 25 vezes, 27 vezes, 30 vezes, 35 vezes, 40 vezes ou 50 vezes maior do que a meia-vida no soro da porção quando não fundida à SABA. Em algumas modalidades, a meia-vida no soro da fusão SABA é pelo menos 2 horas, 2,5 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 15 horas, 20 horas, 25 horas, 30 horas, 35 horas, 40 horas, 50 horas, 60 horas, 70 horas, 80 horas, 90 horas, 100 horas, 110 horas, 120 horas, 130 horas, 135 horas, 140 horas, 150 horas, 160 horas ou 200 horas.

Em certas modalidades, as proteínas de fusão SABA se ligam à HSA com uma K_D de menos do que 3 μ M, 2,5 μ M, 2 μ M, 1,5 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 1 nM, 500 pM, 100 pM. 100 pM, 50 pM ou 10 pM. Em certas modalidades, as proteínas de fusão SABA se ligam à HSA com uma K_D de menos do que 3 μ M, 2,5 μ M, 2 μ M, 1,5 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 1 nM, 500 pM, 100 pM. 100 pM, 50 pM ou 10 pM em uma faixa de pH de 5,5 a 7,4 a 25° C ou 37° C. Em algumas modalidades, as proteínas de fusão SABA se ligam mais fortemente à HSA em um pH menor do que 7,4 comparado com ligação em pH 7,4.

Desta maneira, as moléculas de fusão SABA descritas aqui são úteis para aumento da meia-vida de uma porção terapêutica (por exemplo, FGF21) através da criação de uma fusão entre a porção terapêutica e a SA-

presente invenção compreende o uso das moléculas de fusão SABA em doenças causadas pela desregulagem de qualquer uma das proteínas ou moléculas que seguem.

Porção Heteróloga

5 Em algumas modalidades, a SABA é fundida a uma segunda porção que é uma molécula orgânica pequena, um ácido nucleico ou uma proteína. Em algumas modalidades, a SABA é fundida a uma porção terapêutica que se direciona a receptores, ligantes de receptor, proteínas de revestimento virais, proteínas do sistema imune, hormônios, enzimas, antígenos ou proteínas de sinalização de célula. A fusão pode ser formada através da ligação da segunda porção a qualquer extremidade da molécula SABA, isto é, disposições de SABA-molécula terapêutica ou molécula terapêutica-SABA.

15 Em modalidades exemplares, a porção terapêutica é VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3, Her-1, Her-2, Her-3, EGF-I, EGF-2, EGF-3, Alfa3, cMet, ICOS, CD40L, LFA-I, c-Met, ICOS, LFA-I, IL-6, B7.1, W1.2, OX40, IL-1b, TACI, IgE, BAFF ou BLys, TPO-R, CD 19, CD20, CD22, CD33, CD28, IL-1-R1, TNF-alfa, TRAIL-R1, Receptor de Complemento 1, FGFa, Osteopontina, Vitronectina, Efrina A1-A5, Efrina B1-B3, alfa-2-macroglobulina, CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL6, CCL7, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CCL13, CCL14, CCL15, CXCL16, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, PDGF, TGFb, GMCSF, SCF, p40 (IL12/IL23), IL1b, IL1a, IL1ra, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL8, IL10, IL12, IL15, IL23, Fas, FasL, ligante de Flt3, 41BB, ACE, ACE-2, KGF, 25 FGF-7, SCF, Netrin1,2, IFNa,b,g, Caspase2,3,7,8,10, ADAM S1,S5,8,9,15,TS1,TS5; Adiponectina, ALCAM, ALK-I, APRIL, Anexina V, Angiogenina, Anfirregulina, Angiopoietina 1,2,4, B7-1/CD80, B7-2/CD86, B7-H1, B7-H2, B7-H3, Bcl-2, BACE-I, BAK, BCAM, BDNF, bNGF, bECGF, BMP2,3,4,5,6,7,8; CRP, Caderina 6, 8, 11; Catepsina A,B,C,D,E,L,S,V,X; 30 CDI Ia/LFA-1, LFA-3, GP2b3a, receptor de GH, proteína F RSV, IL-23 (p40,

EGFR, CD33, CD52, Digoxina, Rho (D), Varicela, Hepatite, CMV, Tétano, Vaccinia, Antidoto, Botulina, Trail-R1, Trail-R2, cMet, família TNF-R, tal como LA NGF-R, CD27, CD30, CD40, CD95, receptor α/β de linfotóxina, Wsl-I, TL1A/TNFSF15, BAFF, BAFF-R/TNFRSF13C, TRAIL R2/TNFRSF10B, TRA-

5 IL R2/TNFRSF10B, Fas/TNFRSF6 CD27/TNFRSF7, DR3/TNFRSF25, HVEM/TNFRSF14, TROY/TNFRSF 19, Ligante de CD40 /TNFSF5, BCMA/TNFRSF 17, CD30/TNFRSF8, LIGHT/TNFSF14, 4-1BB/TNFRSF9, CD40/TNFRSF5, GITR/[Gama]NFRSF 18, Osteoprotegerina/TNFRSF1 IB, RANK/TNFRSF1 IA, TRAIL R3/TNFRSF10C, TRAIL/TNFSFIO, TRAN-

10 CE/RANK L/TNFSF11, Ligante de 4-1BB /TNFSF9, TWEAK/TNFSF 12, Ligante de CD40 /TNFSFS, Ligante de Fas/TNFSF6, RELT/TNFRSF 19L, APRIL/TNFSF 13 , DcR3/TNFRSF6B, TNF RI/TNFRSFIA, TRAIL RI/TNFRSF10A, TRAIL R4/TNFRSF 10D, Ligante de CD30/TNFSF8, ligante de GITR /TNFSF18, TNFSF18, TACI/TNFRSF13B, NGF R/TNFRSF16, Li-

15 gante de OX40/TNFSF4, TRAIL R2/TNFRSF10B, TRAIL R3/TNFRSF10C, TWEAK R/TNFRSF12, BAFF/BLy S/TNFSF13 , DR6/TNFRSF21 , TNF- α /TNFSFI A, Pro-TNF- α /TNFSFIA, Linfotóxina beta R/TNFRSF3, Químera de Linfotóxina beta R (LTbR)/Fc, TNF RI/TNFRSFIA, TNF-beta/TNFSFIB, PGRP-S, TNF RI/TNFRSFIA, TNF RII/TNFRSFIB, EDA-A2,

20 TNF- α /TNFSFIA, EDAR, XEDAR, TNF RI/TNFRSFIA.

De interesse particular são proteínas-alvo humanas que estão comercialmente disponíveis em forma purificada bem como proteínas que se ligam a essas proteínas-alvo. Exemplos são: 4EBP1, 14-3-3 zeta, 53BP1, 2B4/SLAMF4, CCL21/6Ckine, 4-1BB/TNFRSF9, 8D6A, ligante de 4-

25 1BB/TNFSF9, 8-oxo-dG, 4-Amino-1,8-naftalimida, A2B5, Aminopeptidase LRAP/ERAP2, A33, Aminopeptidase N/ ANPEP, Aag,Aminopeptidase P2/XPNPEP2, ABCG2, Aminopeptidase PI /XPNPEP1, ACE, Aminopeptidase PILS/ARTS1, ACE-2, Amnionless, Actina, Anfirregulina, beta-Actina, AMPK α 1/2, Activina A, AMPK α 1, Activina AB, AMPK α 2, Activina

30 B, AMPK beta 1, Activina C, AMPK beta 2, Activina RIA/ALK-2, Androgênio

tina-4, ADAM10, tipo Angiopoietin 1, ADAM12, tipo Angiopoietina 2, A-
 DAM15, tipo Angiopoietina 3, TACE/ADAM17, tipo Angiopoietina 4, ADAM
 19, tipo Angiopoietina 7/CDT6, ADAM33, Angiostatina, ADAMTS4, Anexina
 AI/Anexina I, ADAMTS5, Anexina A7, ADAMTSI, Anexina A10, ADAMTSL-
 5 1/Punctina, Anexina V, Adiponectina/Acrp30, ANP, AEBSF, Sitio AP, Agre-
 cano, APAF-I, Agrina, APC, AgRP, APE, AGTR-2, APJ, AIF, APLP-I, Akt,
 APLP-2, Akt1, Apolipoproteína AI, Akt2, Apolipoproteína B, Akt3, APP, Albu-
 mina do Soro, APRIL/TNFSF13, ALCAM, ARC, ALK-I, Artemina, ALK-7, Aril-
 sulfatase AJARSA, Fosfatase Alcalina, ASAH2/N-acilesfingosina Amidoidro-
 10 lase-2, alfa 2u-Globulina, ASC, Glicoproteína alfa- 1 -ácida, ASGR1, alfa-
 Fetoproteína, ASK1, ALS, ATM, ATRIP Ameloblástica, AMICA/JAML, Aurora
 A, AMIG0, Aurora B, AMIG02, Axina-1, AMIG03, Axl, Aminoacilase/ACYI,
 Azurocidina/CAP37/HBP, Aminopeptidase A/ENPEP, B4GALT1, BIM, B7-
 1/CD80, 6-Biotina-17-NAD, B7-2/CD86, BLAME/SLAMF8, B7-H1/PD-L1,
 15 CXCL 13/BLC/BC A- 1 , B7-H2, BLIMP1, B7-H3, BIK, B7-H4, BMI-I, BACE-I,
 BMP-1/PCP, BACE-2, BMP-2, Bad, BMP-3, BAFF/TNFSF 13B, BMP-
 3b/GDF-10, BAFF R/TNFRSF 13C, BMP-4, Bag-1, BMP-5, BAK, BMP-6,
 BAMBI/NMA, BMP-7, BARD 1, BMP-8, Bax, BMP-9, BCAM, BMP-10, Bcl-10,
 BMP-15/GDF-9B, Bcl-2, BMPR-IA/ALK-3, proteína AI relacionada a Bcl-2,
 20 BMPR-IB/ALK-6, Bcl-w, BMPR-II, Bcl-x, BNIP3L, Bcl-xL, BOC, BC-
 MA/TNFRSF 17, BOK, BDNF, BPDE, Benzamida, Brachyury, Cadeia beta
 comum, B-Raf, beta IG-H3, CXCL 14/BRAK, Betacelulina, BRCA1, beta-
 Defensina 2, BRCA2, BID, BTLA, Biglicano, Bub-1, Proteína Assassina tipo
 Bik, c-jun, CD90/Thyl, c-Rel, CD94, CCL6/C10, CD97, Clq R1/CD93, CD151,
 25 ClqTNFI, CD160, ClqTNF4, CD163, ClqTNF5, CD 164, Componente de
 Complemento C1r, CD200, Componente de Complemento C1s, CD200 RI,
 Componente de Complemento C2, CD229/SLAMF3, Componente de Com-
 plemento C3a, CD23/Fc epsilon RII, Componente de Complemento C3d,
 CD2F-10/SLAMF9, Componente de Complemento C5a, CD5L, Caderina-
 30 4/R-Caderina, CD69, Caderina-6, CDC2, Caderina-8, CDC25A, Caderina-11,

rus 1, VE-Caderina, CFTR, Calbindina D, cGMP, Calcineurina A, Chem R23,
 Calcineurina B, Chemerina, Calreticulina-2, Pacotes de Amostra de Quimio-
 cina, CaM Cinase II, Quitinase 3-tipo 1, cAMP, Quitotriosidase/CHIT1, Cana-
 binoide RI, Chk1, Canabinoide R2/CB2/CNR2, Chk2, CAR/NR1I3, CHL-
 5 I/LICAM-2, Anidrase carbônica I, Colina Acetiltransferase/CbAT, Anidrase
 Carbônica II, Condrolectina, Anidrase Carbônica III, Cordina, Anidrase Car-
 bônica IV, Cordina-Tipo 1, Anidrase Carbônica VA, Cordina-Tipo 2, Anidrase
 Carbônica VB, CINC-I, Anidrase Carbônica VI, CINC-2, Anidrase Carbônica
 VII, CINC-3, Anidrase Carbônica VIII, Claspina, Anidrase Carbônica IX,
 10 Claudina-6, Anidrase Carbônica X, CLC, Anidrase Carbônica XII, CLEC-I,
 Anidrase Carbônica XIII, CLEC-2, Anidrase Carbônica XIV, CLECSF
 13/CLEC4F, Carboximetil Lisina, CLECSF8, Carboxipeptidase A1/CPA1,
 CLF-I, Carboxipeptidase A2, CL-P1/COLEC12, Carboxipeptidase A4, Cluste-
 rina, Carboxipeptidase BI, Clusterina-tipo 1, Carboxipeptidase E/CPE, CMG-
 15 2, Carboxipeptidase XI, CMV UL146, Cardiotrofina-1, CMV UL147, Carnosi-
 na Dipeptidase 1, CNP, Caronte, CNTF, CART, CNTF R alfa, Caspase, Fa-
 tor de Coagulação II/Trombina, Caspase- 1, Fator de Coagulação III/Fator de
 Tecido, Caspase-2, Fator de Coagulação VII, Caspase-3, Fator de Coagula-
 ção X, Caspase-4, Fator de Coagulação XI, Caspase-6, Fator de Coagula-
 20 ção XIV/Proteína C, Caspase-7, COCO, Caspase-8, Coesina, Caspase-9,
 Colágeno I, Caspase- 10, Colágeno II, Caspase- 12, Colágeno IV, Caspase-
 13, Cadeia Gama Comum/IL-2 R gama, Peptídeo Inibidor da Caspase,
 COMP/Trombospondina-5, Catalase, Componente de Complemento C1rLP,
 beta-Catenina, Componente de Complemento C1qA, Catepsina 1, Compo-
 25 nente de Complemento C1qC, Catepsina 3, Fator de Complemento D, Ca-
 tepsina 6, Fator de Complemento I, Catepsina A, Complemento MASP3, Ca-
 tepsina B, Conexina 43, Catepsina C/DPPI, Contactina-1, Catepsina D, Con-
 tactina-2/TAGI, Catepsina E, Contactina-4, Catepsina F, Contactina-5, Ca-
 tepsina H, Corina, Catepsina L, Cornulina, Catepsina O, CORS26/C1qTNF,3,
 30 Catepsina S, Células Tronco Corticais de Rato, Catepsina V, Cortisol, Ca-

CCR2, Creatina Cinase, Músculo/CKMM, CCR3, Creatinina, CCR4, CREB,
 CCR5, CREG, CCR6, CRELD1, CCR7, CRELD2, CCR8, CRHBP, CCR9,
 CRHR-I, CCRIO, CRIMI, CD155/PVR, Cripto, CD2, CRISP-2, CD3, CRISP-3,
 CD4, Crossveinless-2, CD4+/45RA-, CRT AM, CD4+/45RO-, CRTH-2,
 5 CD4+/CD62L-/CD44, CRYI, CD4+/CD62L+/CD44, Criptco, CD5,
 CSB/ERCC6, CD6, CCL27/CTACK, CD8, CTGF/CCN2, CD8+/45RA-, CTLA-
 4, CD8+/45RO-, Cubilina, CD9, CX3CR1, CD14, CXADR, CD27/TNFRSF7,
 CXCL16, Ligante de CD27/TNFSF7, CXCR3, CD28, CXCR4,
 CD30/TNFRSF8, CXCR5, Ligante de CD30/TNFSF8, CXCR6,
 10 CD31/PECAM-1, Ciclofilina A, CD34, Cyr61/CCN1, CD36/SR-B3, Cistatina
 A, CD38, Cistatina B, CD40/TNFRSF5, Cistatina C, Ligante de
 CD40/TNFSF5, Cistatina D, CD43, Cistatina E/M, CD44, Cistatina F, CD45,
 Cistatina H, CD46, Cistatina H2, CD47, Cistatina S, CD48/SLAMF2, Cistatina
 SA, CD55/DAF, Cistatina SN, CD58/LFA-3, Citocromo c, CD59, Apocitocro-
 15 mo c, CD68, Holocitocromo c, CD72, Citoqueratina 8, CD74, Citoqueratina
 14, CD83, Citoqueratina 19, CD84/SLAMF5, Citonina, D6, DISP1, DAN, Dkk-
 1, DANCE, Dkk-2, DARPP-32, Dkk-3, DAX1/NR0B1, Dkk-4, DCC, DLEC,
 DCIR/CLEC4A, DLLI, DCAR, DLL4, DcR3/TNFRSF6B, d-Luciferina, DC-
 SIGN, Ligase de DNA IV, DC-SIGNR/CD299, DNA Polimerase beta, DcTRA-
 20 IL R1/TNFRSF23, DNAM-I, DcTRAIL R2/TNFRSF22, DNA-PKcs, DDR1,
 DNER, DDR2, Dopa Descarboxilase/DDC, DEC-205, DPCR-I, Decapenta-
 plégico, DPP6, Decorina, DPP A4, Dectina-1/CLEC7A, DPPA5/ESG1, Decti-
 na-2/CLEC6A, DPPII/QPP/DPP7, DEP-1/CD148, DPPIV/CD26, Ouriço do
 Deserto, DR3/TNFRSF25, Desmina, DR6/TNFRSF21, Desmogleína-1, DS-
 25 CAM, Desmogleína-2, DSCAM-LI, Desmogleína-3, DSPG3, Dishevelled- 1,
 Dtk, Dishevelled-3, Dinamina, EAR2/NR2F6, EphA5, ECE-I, EphA6, ECE-2,
 EphA7, ECF-L/CHI3L3, EphA8, ECM-I, EphBI, Ecotina, EphB2, EDA, EphB3,
 EDA-A2, EphB4, EDAR, EphB6, EDG-I, Efrina, EDG-5, Efrina-AI, EDG-8,
 Efrina-A2, eEF-2, Efrina-A3, EGF, Efrina- A4, EGF R, Efrina- A5, EGR1, E-
 30 frina-B, EG-VEGF/PK1, Efrina-BI, eIF2 alfa, Efrina-B2, eIF4E, Efrina-B3, Elk-

ErbB3, Endoglicano, ErbB4, Endonuclease III, ERCC1, Endonuclease IV,
 ERCC3, Endonuclease V, ERK1/ERK2, Endonuclease VIII, ER I, Endorrepe-
 lina/Perlecano, ERK2, Endostatina, ERK3, Endotelina-1, ERK5/BMK1, En-
 grailed-2, ERR alfa/NR3BI, EN-RAGE, ERR beta/NR3B2, Enteropeptida-
 5 se/Enterocinase, ERR gama/NR3B3, CCL1 1/Eotaxina, Eritropoietina, C-
 CL24/Eotaxina-2, Eritropoietina R, CCL26/Eotaxina-3, ESAM, Ep-
 CAM/TROP-1, ER alfa/NR3AI, EPCR, ER beta/NR3A2, Eph, Exonuclease III,
 EphAI, Exostosina-tipo 2/EXTL2, EphA2, Exostosina-tipo 3/EXTL3, EphA3,
 FABP1, FGF-BP, FABP2, FGF RI-4, FABP3, FGF RI, FABP4, FGF R2,
 10 FABP5, FGF R3, FABP7, FGF R4, FABP9, FGF R5, Fator de Complemento
 B, Fgr, FADD, FHR5, FAM3A, Fibronectina, FAM3B, Ficolina-2, FAM3C, Fi-
 colina-3, FAM3D, FITC, Proteína de Ativação de Fibroblasto alfa/FAP,
 FKBP38, Fas/TNFRSF6, Flap, Ligante de Fas/TNFRSF6, FLIP, FATPI, FLRG,
 FATP4, FLRTI, FATP5, FLRT2, Fc gama RI/CD64, FLRT3, Fc gama RI-
 15 IB/CD32b, Flt-3, Fc gama RIIC/CD32c, Ligante de Flt-3, Fc gama RI-
 A/CD32a, Folistatina, Fc gama RIIC/CD16, Folistatina-tipo 1, FcRH1/IRTA5,
 FosB/G0S3, FcRH2/IRTA4, FoxD3, FcRH4/IRTAI, FoxJ1, FcRH5/IRTA2,
 FoxP3, Receptor Fc tipo 3/CD16-2, Fpg, FEN-I, FPR1, Fetuína A, FPRL1,
 Fetuína B, FPRL2, FGF ácido, CX3CL1/Fractalcina, FGF básico, Frizzled-1,
 20 FGF-3, Frizzled-2, FGF-4, Frizzled-3, FGF-5, Frizzled-4, FGF-6, Frizzled-5,
 FGF-8, Frizzled-6, FGF-9, Frizzled-7, FGF-IO, Frizzled-8, FGF-11, Frizzled-
 9, FGF-12, Frk, FGF-13, sFRP-1, FGF-16, sFRP-2, FGF-17, sFRP-3, FGF-
 19, sFRP-4, FGF-20, Furina, FGF-21, FXR/NR1H4, FGF-22, Fyn, FGF-23,
 G9a/EHMT2, GFR alfa-3/GDNF R alfa-3, GABA-A-R alfa 1, GFR alfa-
 25 4/GDNF R alfa-4, GABA-A-R alfa 2, GPCR/TNFRSF 18 , GABA-A-R alfa 4,
 Ligante de GPCR/TNFRSF18, GABA-A-R alfa 5, GLI-I, GABA-A-R alfa 6, GLI-
 2, GABA-A-R beta 1, GLP/EHMT1, GABA-A-R beta 2, GLP-I R, GABA-A-R
 beta 3, Glucagon, GABA-A-R gama 2, Glicosamina (N-acetil)-6-
 Sulfatase/GNS, GABA-B-R2, GluRI, GAD1/GAD67, GluR2/3, GAD2/GAD65,
 30 GluR2, GADD45 alfa, GluR3, GADD45 beta, GlutI, GADD45 gama, Glut2,

na-8, Glipicano 2, Galectina-9, Glipicano 3, GalNAc4S-6ST, Glipicano 5,
 GAP-43, Glipicano 6, GAPDH, GM-CSF, Gasl, GM-CSF R alfa, Gas6, GMF-
 beta, GASP-1/WFIKKNRP, gp130, GASP-2/WFIKKN, Glicogênio Fosforilase
 BB/GPBB, GATA-I, GPR15, GATA-2, GPR39, GATA-3, GPVI, GATA-4,
 5 GR/NR3C1, GATA-5, Gr-1/Ly-6G, GATA-6, Granulisina, GBL, Granzima A,
 GCNF/NR6A1, Granzima B, CXCL6/GCP-2, Granzima D, G-CSF, Granzima
 G, G-CSF R, Granzima H, GDF-I, GRASP, GDF-3 GRB2, GDF-5, Gremlina,
 GDF-6, GRO, GDF-7, CXCL1/GRO alfa, GDF-8, CXCL2/GRO beta, GDF-9,
 CXCL3/GRO gama, GDF-11, Hormônio do Crescimento, GDF-15, Hormônio
 10 do Crescimento R, GDNF, GRP75/HSPA9B, GFAP, GSK-3 alfa/beta, GFI-I,
 GSK-3 alfa, GFR alfa- 1/GDNF R alfa- 1, GSK-3 beta, GFR alfa-2/GDNF R
 alfa-2, EZFIT, H2AX, Histidina, H60, HM74A, HAI-I, HMGA2, HAI-2, HMGB1,
 HAI-2A, TCF-2/HNF-1 beta, HAI-2B, HNF-3 beta/FoxA2, HANDI, HNF-4 al-
 fa/NR2 A1, HAPLNI, HNF-4 gama/NR2A2, Protease tipo Tripsina das Vias
 15 Aéreas/HAT, HO-1/HMOX1/HSP32, HB-EGF, HO-2/HMOX2, CCL 14a/HCC-
 I, HPRG, CCL14b/HCC-3, Hrk, CCL16/HCC-4, HRP-I, alfa HCG, HS6ST2,
 Hck, HSD-I, HCR/CRAM-A/B, HSD-2, HDGF, HSP 10/EPF, Hemoglobina,
 HSP27, Hepassocina, HSP60, HES-1, HSP70, HES-4, HSP90, HGF, H-
 TRA/Protease Do, Ativador de HGF, HTRA1/PRSS11, HGF R, HTRA2/0mi,
 20 HIF-I alfa, HVEM/TNFRSF 14, HIF-2 alfa, Hialuronano, HIN-
 I/Secretoglobulina 3A1, 4-Hidroxinonenal, Hip,CCL1/I-309/TCA-3, IL-10, cIAP
 (pan), IL-10 R alfa, cIAP-I/HIAP-2, IL-10 R beta, cIAP-2/HIAP-I, IL-11,
 IBSP/Sialoproteína II, EL-11 R alfa, ICAM-1/CD54, IL-12, ICAM-2/CD102, IL-
 12/IL-23 p40, ICAM-3/CD50, IL-12 R beta 1, ICAM-5, IL-12 R beta 2, ICAT,
 25 IL-13, ICOS, IL-13 R alfa 1, Iduronato 2-Sulfatase/EOS, IL-13 R alfa 2, EFN,
 IL-15, IFN-alfa, IL-15 R alfa, IFN-alfa 1, IL-16, IFN-alfa 2, IL-17, IFN-alfa 4b,
 IL-17 R, IFN-alfa A, IL-17 RC, IFN-alfa B2, IL- 17 RD, IFN-alfa C, IL-17B,
 IFN-alfa D, IL-17B R, IFN-alfa F, IL-17C, IFN-alfa G, IL-17D, IFN-alfa H2, IL-
 17E, IFN-alfa I, IL-17F, IFN-alfa JI, IL-18/IL-1F4, IFN-alfa K, IL- 18 BPa, IFN-
 30 alfa WA, IL-18 BPc, IFN-alfa/beta RI, IL-18 BPd, IFN-alfa/beta R2, IL-18 R

IGFBP-I, IL-21 R, IGFBP-2, IL-22, IGFBP-3, IL-22 R, IGFBP-4, IL-22BP,
 IGFBP-5, IL-23, IGFBP-6, IL-23 R, IGFBP-L1, IL-24, IGFBP-rpl/IGFBP-7, IL-
 26/AK155, IGFBP-rPIO, IL-27, IGF-I, EL-28A, IGF-I R, IL-28B, IGF-II, IL-
 29/EFN-lambda 1, IGF-II R, IL-31, IgG, EL-31 RA, IgM, IL-32 alfa, IGSF2, IL-
 5 33, IGSF4A/SyncAM, ILT2/CD85J, IGSF4B, ILT3/CD85k, IGSF8,
 ILT4/CD85d, IgY, ILT5/CD85a, Ikb-beta, ILT6/CD85e, IKK alfa, Ouriço India-
 no, IKK epsilon, INSRR, EKK gama, Insulina, IL-I alfa/IL-IF1, Insulina
 R/CD220, IL-I beta/IL-IF2, Proinsulina, IL-Ira/IL-IF3, Insulinina/EDE, IL-
 1F5/FIL1 delta, Integrina alfa 2/CD49b, IL-1F6/FIL1 epsilon, Integrina alfa
 10 3/CD49c, IL-1F7/FIL1 zeta, Integrina alfa 3 beta 1/VLA-3, IL-1F8/FIL1 eta,
 Integrina alfa 4/CD49d, IL-1F9/IL-1 HI, Integrina alfa 5/CD49e, IL-1F10/IL-
 1HY2, Integrina alfa 5 beta 1, IL-I RI, Integrina alfa 6/CD49f, IL-I RII, Integri-
 na alfa 7, IL-I R3/IL-1 R AcP, Integrina alfa 9, IL-I R4/ST2, Integrina alfa
 E/CD103, IL-I R6/IL-1 R rp2, Integrina alfa L/CD1 la, IL-I R8, Integrina alfa L
 15 beta 2, IL-I R9, Integrina alfa M/CD1 lb, IL-2, Integrina alfa M beta 2, IL-2 R
 alfa, Integrina alfa V/CD51, IL-2 R beta, Integrina alfa V beta 5, IL-3, Integri-
 na alfa V beta 3, IL-3 R alfa, Integrina alfa V beta 6, IL-3 R beta, Integrina
 alfa XJCDI lc, IL-4, Integrina beta 1/CD29, IL-4 R, Integrina beta 2/CD18, IL-
 5, Integrina beta 3/CD61, IL-5 R alfa, Integrina beta 5, IL-6, Integrina beta 6,
 20 IL-6 R, Integrina beta 7, IL-7, CXCL10/EP-10/CRG-2, IL-7 R alfa/CD127, I-
 RAKI, CXCR1/IL-8 RA, IRAK4, CXCR2/IL-8 RB, ERS-I, CXCL8/IL-8, Ilhota-1,
 IL-9, CXCL1 1/I-TAC, IL-9 R, Jagged 1, JAM-4/IGSF5, Jagged 2, JNK, JAM-
 A, JNK1/JNK2, JAM-B/VE-JAM, JNK1, JAM-C, JNK2, Cininogênio, Calicreí-
 na 3/PSA, Cininostatina, Calicreína 4, KER/CD158, Calicreína 5, KER2DL1,
 25 Calicreína 6/Neurosina, KIR2DL3, Calicreína 7, KIR2DL4/CD158d, Calicreí-
 na 8/Neuropsina, KIR2DS4, Calicreína 9, KIR3DL1 , Calicreína do Plasma
 /KLKBI, KER3DL2, Calicreína 10, Cirrel2, Calicreína 11, KLF4, Calicreína 12,
 KLF5, Calicreína 13, KLF6, Calicreína 14, Klotho, Calicreína 15, Klotho beta,
 KC, KOR, Keapl, Kremen-1, Kell, Kremen-2, KGF/FGF-7, LAG-3, LINGO-2,
 30 LAIR1, Lipin 2, LAIR2, Lipocalin-1, Laminina alfa 4, Lipocalina-2/NGAL, La-

LMIR1/CD300A, Langerina, LMIR2/CD300c, LAR, LMIR3/CD300LF, Latexina, LMIR5/CD300LB, Lailina, LMIR6/CD300LE, LBP, LMO2, LDL R, LOX-1/SR-E1, LECT2, LRH-1/NR5A2, LEDGF, LRIG1, Lefty, LRIG3, Lefty-1, LRP-1, Lefty-A, LRP-6, Legumaina, LSECTin/CLEC4G, Leptina, Lumicana, Leptina

5 R, CXCL15/Lungcina, Leucotrieno B4, XCL1/Linfotactina, Leucotrieno B4 RI, Linfotoxina, LEF, Linfotoxina beta/TNFSF3, LIF R alfa, Linfotoxina beta R/TNFRSF3, LIGHT/TNFSF14, Lyn, Limitina, Lyp, LIMP2/SR-B2, Homólogo de Lisil Oxidase 2, LIN-28, LYVE-1, LINGO-1, alfa 2-Macroglobulina, CXCL9/MIG, MAD2L1, Mimecana, MAdCAM-1, Mindina, MafB, Mineralocorticoide R/NR3C2, MafF, CCL3L1/MIP-1 alfa Isoforma LD78 beta, MafG, CCL3/MIP-1 alfa, MafK, CCL4L1/LAG-1, MAG/Siglec-4a, CCL4/MIP-1 beta, MANF, CCL15/MEP-1 delta, MAP2, CCL9/10/MIP-1 gama, MAPK, MIP-2, Marapsina/Pancreasina, CCL19/MIP-3 beta, MARCKS, CCL20/MIP-3 alfa, MARCO, MIP-1, Mash1, MIP-2, Matrilina-2, MIP-3, Matrilina-3, MIS/AMH, Ma-

15 trilina-4, MIS RII, Matriptase/ST14, MIXLI, MBL, MKK3/MK 6, MBL-2, MKK3, Melanocortina 3R/MC3R, MKK4, MCAM/CD146, MKK6, MCK-2, MKK7, Mcl-1, MKP-3, MCP-6, MLH-1, CCL2/MCP-1, MLK4 alfa, MCP-11, MMP, CCL8/MCP-2, MMP-1, CCL7/MCP-3/MARC, MMP-2, CCL13/MCP-4, MMP-3, CCL12/MCP-5, MMP-7, M-CSF, MMP-8, M-CSF R, MMP-9, MCV-tipo II,

20 MMP-10, MD-1, MMP-1 1, MD-2, MMP-12, CCL22/MDC, MMP-13, MDL-1/CLEC5A, MMP-14, MDM2, MMP-15, MEA-1, MMP-16/MT3-MMP, MEK1/MEK2, MMP-24/MT5-MMP, MEK1, MMP-25/MT6-MMP, MEK2, MMP-26, Melusina, MMR, MEPE, MOG, Meprina alfa, CCL23/MPIF-1, Meprina beta, M-Ras/R-Ras3, Mer, Mrel 1, Mesotelina, MRP1 Meteorina,

25 MSK1/MSK2, Metionina Aminopeptidase 1, MSK1, Metionina Aminopeptidase, MSK2, Metionina Aminopeptidase 2, MSP, MFG-E8, MSP R/Ron, MFRP, Mug, MgcRacGAP, MULT-1, MGL2, Musashi-1, MGMT, Musashi-2, MIA, MuSK, MICA, MutY DNA Glicosilase, MICB, MyD88, MICL/CLEC12A, Mieloperoxidase, beta 2 Microglobulina, Miocardina, Midquina, Miocilina, MIF, Mi-

30 oglobina, NAIP NGFI-B gama/NR4A3, Nanog, NgR2/NgRHI, CXCL7/NAP-2, NaR3/NaRHI, Nbal, Nidogen 1/Entactina, NCAM 1/CD56, Nidogen 2,

Nectina-3, NKG2C, Nectina-4, NKG2D, Neogenina, NKp30, Neprilisi-
 na/CD10, NKp44, Neprilisi-2/MMEL 1/MMEL2, NKp46/NCRI, Nestina,
 NKp80/KLRFI, NETO2, NKX2.5, Netrina-1, NMDA R, Subunidade NR1, Ne-
 trina-2, NMDA R, Subunidade NR2A, Netrina-4, NMDA R, Subunidade
 5 NR2B, Netrina-Gla, NMDA R, Subunidade NR2C, Netrin-G2a, N-Me-6,7-
 diOH-TIQ, Neurregulina-1/NRGI, Nodal, Neurregulina-3/NRG3, Noggin, Neuri-
 tina, Receptor Nogo, NeuroDI, Nogo-A, Neurofascina, NOMO, Neurogenina-
 1, Nope, Neurogenina-2, Norrin, Neurogenina-3, eNOS, Neurolisina, iNOS,
 Neurofisina II, nNOS, Neuropilina-1, Notch-1, Neuropilina-2, Notch-2, Neuro-
 poietina, Notch-3, Neurotrimina, Notch-4, Neurturina, NOV/CCN3, NFAM1,
 10 NRAGE, NF-H, NrCAM, NFkB1, NRL, NFkB2, NT-3, NF-L, NT-4, NF-M, NTB-
 A/SLAMF6, NG2/MCSP, NTH1, NGF R/TNFRSF16, Nucleostemina, beta-
 NGF, Nurr-1/NR4A2, NGFI-B alfa/NR4A1, OAS2, Orexina B, OBCAM, OS-
 CAR, OCAM, OSF-2/Periostina, OCIL/CLEC2d, Oncostatina M/OSM, OCIL-
 15 RP2/CLEC2i, OSM R beta, Oct-3/4, Osteoactivina/GPNMB, OGGI, Osteoa-
 derina, Olig 1, 2, 3, Osteocalcina, Olig1, Osteocrina, Olig2, Osteopontina, O-
 lig3, Osteoprotegerina/TNFRSF1 IB, Marcador de Oligodendrócito 01, Otx2,
 Marcador de Oligodendrócito 04, OV-6, OMgp, OX40/TNFRSF4, Opticina,
 Ligante de OX40/TNFRSF4, Orexina A, OAS2, Orexina B, OBCAM, OSCAR,
 20 OCAM, OSF-2/Periostina, OCIL/CLEC2d, Oncostatina M/OSM, OCIL-
 RP2/CLEC2i, OSM R beta, Oct-3/4, Osteoactivina/GPNMB, OGGI, Osteoa-
 derina, Olig 1, 2, 3, Osteocalcina, Olig1, Osteocrina, Olig2, Osteopontina, O-
 lig3, Osteoprotegerina/TNFRSF1 IB, Marcador de Oligodendrócito 01, Otx2,
 Marcador de Oligodendrócito 04, OV-6, OMgp, OX40/TNFRSF4, Opticina,
 25 Ligante OX40/TNFRSF4, Orexina A, RACK1, Ret, Rad1, REV-ERB alfa/NR1D1,
 Rad17, REV-ERB beta/NR1D2, Rad51, Rex-1, Rae-1, RGM-A, Rae-1 alfa,
 RGM-B, Rae-1 beta, RGM-C, Rae-1 delta, Rheb, Rae-1 epsilon, Proteína
 Ribossomal S6, Rae-1 gama, RIPI, Raf-1, ROBO1, RAGE, R0B02, Ra-
 IA/RaIB, R0B03, RaIA, ROBO4, RaIB, R0R/NRIFI-3 (pan), RANK/TNFRSF1
 30 IA, ROR alfa/NRIFI, CCL5/RANTES, ROR gama/NRIF3, Rap1A/B, Receptor
 Órfão 1 tipo RTK/ROPI, RAR alfa/NR1B1, Receptor Órfão 2 tipo RTK/ROPI

RSK1/RSK2, RECK, RSK1, Reg 2/PAP, RSK2, Reg I, RSK3, Reg II, RSK4,
 Reg III, R-Espondina 1, Reg IIa, R-Espondina 2, Reg IV, R-Espondina 3,
 Relaxina-1, RUNX1/CBFA2, Relaxina-2, RUNX2/CBFA1, Relaxina-3,
 RUNX3/CBFA3, RELM alfa, RXR alfa/NR2B1, RELM beta, RXR beta/NR2B2,
 5 RELT/TNFRSF 19L, RXR gama/NR2B3, Resistina, SIOOAIO, SLITRK5,
 S100A8, SLPI, S100A9, SMAC/Diablo, SIOOB, Smad1, SIOOP, Smad2,
 SALL1, Smad3, delta-Sarcoglicano, Smad4, Sca-1/Ly6, Smad5, SCD-1,
 Smad7, SCF, Smad8, SCF R/c-kit, SMC1, SCGF, alfa-Actina do Músculo
 Liso, SCL/Tall, SMUG1, SCP3/SYCP3, Snail, CXCL12/SDF-1, Trocador de
 10 Sódio Cálcio 1, SDNSF/MCFD2, Soggy- 1, alfa-Secretase, Ouriço Azul, ga-
 ma-Secretase, SorCSI, beta-Secretase, SorCS3, E-Selectina, Sortilina, L-
 Selectina, SOST, P-Selectina, SOX1, Semaforina 3A, SOX2, Semaforina 3C,
 SOX3, Semaforina 3E, SOX7, Semaforina 3F, SOX9, Semaforina 6A, SO-
 XIO, Semaforina 6B, SOX 17, Semaforina 6C, SOX21 Semaforina
 15 6D, SPARC, Semaforina 7 A, SPARC-tipo 1, Separase, SP-D, Substrato I de
 Fosfatase de Serina/Treonina, Espinesina, Serpina A1, F-Espondina, Serpina
 A3, SR-A1/MSR, Serpina A4/Calistatina, Src, Serpina A5/Inibidor de Proteína
 C, SREC-I/SR-F1, Serpina A8/Angiotensinogênio, SREC-II, Serpina B5,
 SSEA-I, Serpina C1 /Antitrombina-III, SSEA-3, Serpina D1/ Cofactor II de He-
 20 parina, SSEA-4, Serpina E1/PAI-1, ST7/LRP12, Serpina E2 , Estabilina-I,
 Serpina F1, Estabilina-2, Serpina F2, Stanniocalcina 1, Inibidor de GI/CI Ser-
 pina, Stanniocalcina 2, Serpina 12, STAT1, Amiloide do Soro A1, STAT2, SF-
 1/NR5A1, STAT3, SGK, STAT4, SHBG, STAT5a/b, SHIP, STAT5a,
 SHP/NR0B2, STAT5b, SHP-I, STAT6, SHP-2, VE-Estatina, SIGIRR, Stel-
 25 la/Dppa3, Siglec-2/CD22, STRO-I, Siglec-3/CD33, Substância P, Siglec-5,
 Sulfamidase/SGSH, Siglec-6, Fator de Modificação de Sulfatase 1/SUMF1,
 Siglec-7, Fator de Modificação de Sulfatase 2/SUMF2, Siglec-9, SUMO1, Si-
 glec-10, SUMO2/3/4, Siglec-11, SUMO3, Siglec-F, Superóxido Dismutase,
 SIGNR1/CD209, Superóxido Dismutase-I/Cu-Zn SOD, SIGNR4, Superóxido
 30 Dismutase-2/Mn-SOD, SIRP beta 1, Superóxido Dismutase-3/EC-SOD, SKI,

decano-4, SLITRK4, TACI/TNFRSF13B, TMEFF 1/Tomorregulina-I, TAO2,
 TMEFF2, TAPP1, TNF--alfa/TNFSF 1A, CCL17/TARC, TNF-beta/TNFSF1B,
 Tau, TNF RI/TNFRSF1A, TC21/R-Ras2, TNF RII/TNFRSF1B, TCAM-I, TOR,
 TCCR/WSX-1, TP-I, TC-PTP, TP63/TP73L, TDG, TR, CCL25/TECK, TR al-
 5 fa/NRIAI, Tenascina C, TR beta 1/NR1A2, Tenascina R, TR2/NR2C1, TER-
 119, TR4/NR2C2, TERT, TRA-1-85, Testican 1/SPOCK1, TRADD, Testican
 2/SPOCK2, TRAF-1, Testican 3/SPOCK3, TRAF-2, TFPI, TRAF-3, TFPI-2,
 TRAF-4, TGF-alfa, TRAF-6, TGF-beta, TRAIL/TNFSF10, TGF-beta 1, TRAIL
 RI/TNFRSF10A, LAP (TGF-beta 1), TRAIL R2/TNFRSF10B, TGF-beta 1 La-
 10 tente, TRAIL R3/TNFRSF10C, TGF-beta 1.2, TRAIL R4/TNFRSF10D, TGF-
 beta 2, TRANCE/TNFSF1 1, TGF-beta 3, TfR (Transferrina R), TGF-beta 5,
 Apo-Transferrina, TGF-beta bp 1 Latente, Holo-Transferrina, TGF-beta bp2
 Latente, Trappin-2/Elafina, TGF-beta bp4 Latente, TREM-1, TGF-beta
 RI/ALK-5, TREM-2, TGF-beta RII, TREM-3, TGF-beta RIIB, TREML1/TLT-1,
 15 TGF-beta RIII, TRF-I, Termolisina, TRF-2, Tiorredoxina-I, Ectoenzima de de-
 gradação de TRH/TRHDE, Tiorredoxina-2, TRIM5, Tiorredoxina-80, Tripepti-
 dil-Peptidase I, Tiorredoxina-tipo 5/TRP14, TrkA, THOPI, TrkB, Trombomo-
 dulina/CD141, TrkC, Trombopoietina, TROP-2, Trombopoietina R, Troponina
 I Peptídeo 3, Trombospondina-1, Troponina T, Trombospondina-2,
 20 TROY/TNFRSF 19, Trombospondina-4, Tripsina 1, Timopoietina, Tripsina
 2/PRSS2, Quimiocina do Timo-1, Tripsina 3/PRSS3, Tie-1, Triptase-
 5/Prss32, Tie-2, Triptase alfa/TPSI, TIM-1 /KIM-1 /HAVCR, Triptase beta-
 I/MCPT-7, TIM-2, Triptase beta-2/TPSB2, TIM-3, Triptase epsilon/BSSP-4,
 TIM-4, Triptase gama-1/TPSGI, TIM-5, Triptofano Hidroxilase, TIM-6, TSC22,
 25 TIMP-I, TSG, TIMP-2, TSG-6, TIMP-3, TSK, TIMP-4, TSLP, TL1A/TNFSF15,
 TSLP R, TLRI, TSP50, TLR2, beta-III Tubulina, TLR3, TWEAK/TNFSF12,
 TLR4, TWEAK R/TNFRSF 12, TLR5, Tyk2, TLR6, Fosfo-Tirosina, TLR9, Ti-
 rosina Hidroxilase, TLX/NR2E1, Substrato I de Tirosina Fosfatase, Ubiquiti-
 na, UNC5H3, Ugi, UNC5H4, UGRPI, UNG, ULBP-I, uPA, ULBP-2, uPAR,
 30 ULBP-3, URB, UNC5H1, UVDE, UNC5H2, Vaniloide RI, VEGF R, VASA,

na, VEGF, Vitronectina, VEGF-B, VLDLR, VEGF-C, vWF-A2, VEGF-D, Sinucleína- α , Ku70, WASP, Wnt-7b, WIF-I, Wnt-8a WISP-1/CCN4, Wnt-8b, WNK1, Wnt-9a, Wnt-1, Wnt-9b, Wnt-3a, Wnt-10a, Wnt-4, Wnt-10b, Wnt-5a, Wnt-11, Wnt-5b, wnvNS3, Wnt7a, XCRI, XPE/DDB1, XEDAR, XPE/DDB2,
 5 Xg, XPF, XIAP, XPG, XPA, XPV, XPD, XRCCI, Yes, YYI, EphA4.

Vários canais de íon humanos são alvos de interesse particular. Exemplos não limitantes incluem subunidade B do receptor 3 de 5-hidroxitriptamina, precursor do receptor 3 de 5-hidroxitriptamina, subunidade C do receptor 3 de 5-hidroxitriptamina, proteína AAD 14, Proteína receptora
 10 da Acetilcolina, precursor da subunidade alfa, proteína receptora de Acetilcolina, precursor da subunidade beta, proteína receptora de Acetilcolina, precursor da subunidade delta, proteína receptora de acetilcolina, precursor da subunidade épsilon, proteína receptora de Acetilcolina, precursor da subunidade gama, variante b de união do canal de íon 3 de sensibilização a ácido,
 15 variante c de união do canal de íon 3 de sensibilização a ácido, canal de íon 4 de sensibilização a ácido, ADP-ribose pirofosfatase, precursor mitocondrial, canal de cálcio dependente da tensão Alfa1 A, canal 1 de cátion sensível a Amiloride, neuronal, canal de cátion 2 sensível a Amiloride, canal de cátion 4 sensível a Amiloride, isoforma 2, canal de sódio sensível a Amiloride, subunidade alfa do canal de sódio sensível a Amiloride, subunidade beta do canal de sódio sensível a Amiloride, subunidade delta do canal de sódio sensível a Amiloride, subunidade gama do canal de sódio sensível a Amiloride, Anexina A7, proteína tipo Apical, canal 1 de potássio retificador de entrada sensível a ATP, canal 10 de potássio retificador de entrada sensível a ATP,
 20 canal 11 de potássio retificador de entrada sensível a ATP, canal 14 de potássio retificador de entrada sensível a ATP, canal 15 de potássio retificador de entrada sensível a ATP, canal 8 de potássio retificador de entrada sensível a ATP, subunidade alfa2.2 de canal de cálcio, subunidade alfa2.2 de canal de cálcio, subunidade alfaE de canal de cálcio, variante unida delta19 delta40 delta46, subunidade alfa 1 de canal de potássio ativado por cálcio

de potássio ativado por cálcio, canal-1 de cloreto dependente de cálcio, Canal de cátion TRPM4B, CDNA FLJ90453 fis, clone NT2RP3001542, altamente similar ao domínio de tetramerização de canal de potássio contendo 6, CDNA FLJ90663 fis, clone PLACE 1005031, altamente similar à proteína 5

5 de canal intracelular de cloreto, subunidade beta de canal de cálcio fechado por CGMP, proteína de canal de cloreto, proteína 2 de canal de cloreto, proteína 3 de canal de cloreto, proteína 4 de canal de cloreto, proteína 5 de canal de cloreto, proteína 6 de canal de cloreto, proteína CIC-Ka de canal de cloreto; proteína CIC-Kb de canal de cloreto, proteína de canal de cloreto,

10 músculo esquelético, canal 6 intracelular de cloreto, proteína 3 de canal intracelular de cloreto, proteína 4 de canal intracelular de cloreto, proteína 5 de canal intracelular de cloreto, proteína CHRNA3, proteína Clcn3e, proteína CLCNKB, proteína CNGA4, Culina-5, canal de potássio fechado por GMP cíclico, canal 4 de cátion fechado por nucleotídeo cíclico, canal alfa 3 de cátion

15 tioneado por nucleotídeo cíclico, canal beta 3 de cátion fechado por nucleotídeo cíclico, canal olfativo fechado por nucleotídeo cíclico, regulador de condutância de membrana de fibrose cística, cadeia pesada de citocromo B-245, diidropiridina-sensível tipo L, precursor de subunidades alfa-2/delta de canal de cálcio, precursor 3 de regulador do transporte de íon contendo domínio FXYD, precursor 5 de regulador do transporte de íon contendo domínio FXYD, precursor 6 de regulador do transporte de íon contendo domínio FXYD, regulador 7 do transporte de íon contendo domínio FXYD, precursor 8 de regulador do transporte de íon contendo domínio FXYD,

20 canal 1 de potássio retificador de entrada ativado por proteína G, canal 2 de potássio retificador de entrada ativado por proteína G, canal 3 de potássio retificador da entrada ativado por proteína G, canal 4 de potássio retificador da entrada ativado por proteína G, precursor de subunidade alfa-1 de receptor de ácido gama-aminobutírico, precursor de subunidade alfa-2 de receptor de ácido gama-aminobutírico, precursor de subunidade alfa-3 de receptor de

25 ácido gama-aminobutírico, precursor de subunidade alfa-4 de receptor de

30

ácido gama-aminobutírico, precursor da subunidade beta-1 de receptor de
 ácido gama-aminobutírico, precursor da subunidade beta-2 de receptor de
 ácido gama-aminobutírico, precursor da subunidade beta-3 de receptor de
 ácido gama-aminobutírico, precursor da subunidade delta de receptor de
 5 ácido gama-aminobutírico, precursor da subunidade epsilon de receptor de
 ácido gama-aminobutírico, precursor da subunidade gama-1 de receptor de
 ácido gama-aminobutírico, precursor da subunidade gama-3 de receptor de
 ácido gama-aminobutírico, precursor da subunidade pi de receptor de ácido
 gama-aminobutírico, precursor da subunidade rho-1 de receptor de ácido
 10 gama-aminobutírico, precursor da subunidade rho-2 de receptor de ácido
 gama-aminobutírico, precursor da subunidade theta de receptor de ácido
 gama-aminobutírico, receptor de kainato GluR6, precursor 1 de receptor de
 glutamato, precursor de receptor 2 de glutamato, precursor de receptor 3 de
 glutamato, precursor de receptor 4 de glutamato, receptor de glutamato 7,
 15 receptor de glutamato B, precursor da subunidade delta-1 de receptor de
 glutamato, receptor de glutamato, precursor 1 de cainato ionotrópico, recep-
 tor de Glutamato, precursor 2 de cainato ionotrópico, receptor de glutamato,
 precursor 3 de cainato ionotrópico, receptor de glutamato, precursor 4 de
 cainato ionotrópico, receptor de glutamato, precursor 5 de cainato ionotrópi-
 20 co, precursor 3A de subunidade de receptor de glutamato [NMDA], precursor
 3B de subunidade de receptor de glutamato [NMDA], precursor épsilon 1 de
 subunidade de receptor de glutamato [NMDA], precursor épsilon 2 de subu-
 nidade de receptor de glutamato [NMDA], precursor épsilon 4 de subunidade
 de receptor de glutamato [NMDA], precursor zeta 1 de subunidade de recep-
 25 tor de glutamato [NMDA], precursor de cadeia alfa-1 de receptor de glicina,
 precursor de cadeia alfa-2 de receptor de glicina, precursor de cadeia alfa-3
 de receptor de glicina, precursor de cadeia beta de receptor de glicina, su-
 bunidade 1 do complexo de ribonucleoproteína H/ACA, subunidade beta de
 receptor épsilon de imunoglobulina de alta afinidade, Proteína hipotética
 30 DKFZp31310334, Proteína hipotética DKFZp761M1724, Proteína hipotética

FLJ16802, Proteína hipotética FLJ32069, Proteína hipotética FLJ37401, Proteína hipotética FLJ38750, Proteína hipotética FLJ40162, Proteína hipotética FLJ41415, Proteína hipotética FLJ90576, Proteína hipotética FLJ90590, Proteína hipotética FLJ90622, Proteína hipotética KCTD15, Proteína hipotética

5 MGC15619, receptor de 1,4,5-trifosfato de inositol tipo 1, receptor de 1,4,5-trifosfato de inositol tipo 2, receptor de 1,4,5-trifosfato de inositol tipo 3, proteína 4 de canal de potássio ativado por cálcio de condutância intermediária, canal de potássio retificador de entrada 13, canal de potássio retificador de entrada 16, canal de potássio retificador de entrada 4, regulador Kir2.2v ne-

10 gativo de canal de K(+) retificador de entrada, subunidade KA2a de receptor de cainato, proteína KCNH5, proteína KCTD 17, proteína KCTD2, proteína 1 de transmembrana associada a queratinócitos, proteína 4 de interação com canal de Kv, melastatina 1, MLCI de proteína de membrana, proteína 15619 MGC, Mucolipina-1, Mucolipina-2, Mucolipina-3, proteína 4 associada à re-

15 sistência multifármaco, precursor de subunidade de receptor 2C de N-metil-D-aspartato, homólogo 1 de NADPH oxidase, Nav1.5, proteína receptora acetilcolina neuronal, precursor da subunidade alfa-10, proteína receptora acetilcolina neuronal, precursor da subunidade alfa-2, proteína receptora acetilcolina neuronal, precursor da subunidade alfa-3, proteína de receptor de a-

20 cetilcolina neuronal, precursor de subunidade alfa-4, proteína receptora acetilcolina neuronal, precursor da subunidade alfa-5, proteína receptora acetilcolina neuronal, precursor da subunidade alfa-6, proteína receptora acetilcolina neuronal, precursor da subunidade alfa-7, proteína receptora acetilcolina neuronal, precursor da subunidade alfa-9, proteína receptora acetilcolina

25 neuronal, precursor da subunidade beta-2, proteína receptora acetilcolina neuronal, precursor da subunidade beta-3, proteína receptora acetilcolina neuronal, precursor da subunidade beta-4, subunidade alfa 2D de canal de cálcio dependente da tensão neuronal, purinoceptor 1 P2X, purinoceptor 2 P2X, purinoceptor 3 P2X, purinoceptor 4 P2X, purinoceptor 5 P2X, purino-

30 ceptor 6 P2X, purinoceptor 7 P2X, TALK-1b de canal de potássio pancreático

doença 2 do rim policístico, proteína 2 tipo 1 da doença do rim policístico, proteína 2 tipo 2 da doença do rim policístico, doença do rim policístico e receptor para precursor da proteína relacionada com geleia de ovo, Policistina-2, regulador de canal de potássio, membro 1 da subfamília K de canal de potássio, membro 10 da subfamília K de canal de potássio, membro 12 da subfamília K de canal de potássio, membro 13 da subfamília K de canal de potássio, membro 15 da subfamília K de canal de potássio, membro 16 da subfamília K de canal de potássio, membro 17 da subfamília K de canal de potássio, membro 2 da subfamília K de canal de potássio, membro 3 da subfamília K de canal de potássio, membro 4 da subfamília K de canal de potássio, membro 5 da subfamília K de canal de potássio, membro 6 da subfamília K de canal de potássio, membro 7 da subfamília K de canal de potássio, membro 9 da subfamília K de canal de potássio, domínio de tetramerização de canal de potássio contendo 3, domínio de tetramerização de canal de potássio contendo proteína 12, domínio de tetramerização de canal de potássio contendo proteína 14, domínio de tetramerização de canal de potássio contendo proteína 2, domínio de tetramerização de canal de potássio contendo proteína 4, domínio de tetramerização de canal de potássio contendo proteína 5, domínio de tetramerização de canal de potássio contendo proteína 10, domínio de tetramerização de canal de potássio contendo proteína 13, domínio de tetramerização de canal de potássio contendo 1, membro 1 da subfamília A de canal fechado por tensão de potássio, membro 2 da subfamília A de canal fechado por tensão de potássio, membro 3 da subfamília A de canal fechado por tensão de potássio, membro 4 da subfamília A de canal fechado por tensão de potássio, membro 5 da subfamília A de canal fechado por tensão de potássio, membro 6 da subfamília A de canal fechado por tensão de potássio, membro 1 da subfamília B de canal fechado por tensão de potássio, membro 2 da subfamília B de canal fechado por tensão de potássio, membro 1 da subfamília C de canal fechado por tensão de potássio, membro 3 da subfamília C de canal fechado por tensão de potássio,

subfamília D de canal fechado por tensão de potássio, membro 3 da subfamília D de canal fechado por tensão de potássio, membro 1 da subfamília E de canal fechado por tensão de potássio, membro 2 da subfamília E de canal fechado por tensão de potássio, membro 3 da subfamília E de canal fechado por tensão de potássio, membro 4 da subfamília E de canal fechado por tensão de potássio, membro 1 da subfamília F de canal fechado por tensão de potássio, membro 1 da subfamília G de canal fechado por tensão de potássio, membro 2 da subfamília G de canal fechado por tensão de potássio, membro 3 da subfamília G de canal fechado por tensão de potássio, membro 4 da subfamília G de canal fechado por tensão de potássio, membro 1 da subfamília H de canal fechado por tensão de potássio, membro 1 da subfamília H de canal fechado por tensão de potássio, membro 2 da subfamília H de canal fechado por tensão de potássio, membro 3 da subfamília H de canal fechado por tensão de potássio, membro 4 da subfamília H de canal fechado por tensão de potássio, membro 5 da subfamília H de canal fechado por tensão de potássio, membro 6 da subfamília H de canal fechado por tensão de potássio, membro 7 da subfamília H de canal fechado por tensão de potássio, membro 8 da subfamília H de canal fechado por tensão de potássio, membro 1 da subfamília KQT de canal fechado por tensão de potássio, membro 2 da subfamília KQT de canal fechado por tensão de potássio, membro 3 da subfamília KQT de canal fechado por tensão de potássio, membro 4 da subfamília KQT de canal fechado por tensão de potássio, membro 5 da subfamília KQT de canal fechado por tensão de potássio, membro 1 da subfamília S de canal fechado por tensão de potássio, membro 2 da subfamília S de canal fechado por tensão de potássio, membro 3 da subfamília S de canal fechado por tensão de potássio, membro 2 da subfamília V de canal fechado por tensão de potássio, canal fechado por tensão de potássio, subfamília H, membro 7, isoforma 2, canal 1 fechado por nucleotídeo cíclico ativado por hiperpolarização de potássio/sódio, canal 2 fechado por nucleotídeo cíclico ativado por hiperpolarização de potássio/sódio,

zação de potássio/sódio, homólogo TOM40 da subunidade de receptor de
 importação mitocondrial provável, receptor purinérgico P2X5, isoforma A,
 canal de íon fechado por tensão de repetição 4 putativo, proteína 7 de canal
 de cloreto putativo, receptor de cainato GluR6 putativo, variante 1 de proteí-
 5 na CATSPER2 de canal de íon putativa, variante 2 de proteína CATSPER2
 de canal de íon putativa, variante 3 de proteína CATSPER2 de canal de íon
 putativa, regulador putativo de variante 1 de proteína de canais de potássio,
 proteína tirosina fosfatase TPTE putativa, receptor 1 de Rianodina, receptor
 2 de Rianodina, receptor 3 de Rianodina, proteína 1 de ligação a SH3KBP1,
 10 canal 1 potencial de receptor transiente curto, canal 4 potencial de receptor
 transiente curto, canal 5 potencial de receptor transiente curto, canal 6 po-
 tencial de receptor transiente curto, canal 7 potencial de receptor transiente
 curto, proteína 1 de canal de potássio ativado por cálcio de condutância pe-
 queno, proteína 2 de canal de potássio ativado por cálcio de condutância
 15 pequeno, isoforma b, proteína 3 de canal de potássio ativado por cálcio de
 condutância pequeno, isoforma b, canal de potássio SK2 ativado por cálcio
 de condutância pequeno, canal de potássio SK3 ativado por cálcio de condu-
 tância pequeno, canal de sódio, precursor de subunidade beta-1 de canal de
 sódio, subunidade alfa tipo II de proteína de canal de sódio, subunidade alfa
 20 tipo III de proteína de canal de sódio, subunidade alfa tipo IV de proteína de
 canal de sódio, subunidade alfa tipo IX de proteína de canal de sódio, subu-
 nidade alfa tipo V de proteína de canal de sódio, subunidade alfa tipo VII de
 proteína de canal de sódio, subunidade alfa tipo VIII de proteína de canal de
 sódio, subunidade alfa tipo X de proteína de canal de sódio, subunidade alfa
 25 tipo XI de proteína de canal de sódio, canal de potássio sensível a ATP ati-
 vado por sódio e cloreto, cadeia ATPase gama de transporte de só-
 dio/potássio, canal 1 de cátion associado à esperma, canal 2 de cátion asso-
 ciado à esperma, isoforma 4, Sintaxina-IBI, membro 1 da subfamília A de
 canal de cátion potencial de receptor Transiente, membro 2 da subfamília M
 30 de canal de cátion potencial receptor transiente, membro 3 da subfamília M
 de canal de cátion potencial receptor transiente, membro 4 da subfamília M

de canal de cátion potencial receptor transiente, membro 1 da subfamília V
 de canal de cátion potencial receptor transiente, membro 2 da subfamília V
 de canal de cátion potencial receptor transiente, membro 3 da subfamília V
 de canal de cátion potencial receptor transiente, membro 4 da subfamília V
 5 de canal de cátion potencial receptor transiente, membro 5 da subfamília V
 de canal de cátion potencial receptor transiente, membro 6 da subfamília V
 de canal de cátion potencial receptor transiente, variante de união épsilon 4
 de canal potencial receptor transiente, variante de união zeta 4 de canal po-
 tencial receptor transiente, variante de união gama 7 de canal potencial re-
 10 ceptor transiente, fator de necrose de tumor, proteína 1 alfa-induzida, proteí-
 na 2 de canal de cálcio de dois poros, endotelial, proteian VDAC4, cana de
 potássio Kv3.2b fechado por tensão, subunidade beta1B de canal de sódio
 fechado por tensão, canal de ânion 1 dependente de tensão, canal de ânion
 2 dependente de tensão, proteína 1 de canal seletiva de ânion dependente
 15 da tensão, proteína 2 de canal seletiva de ânion dependente da tensão, pro-
 teína 3 de canal seletiva de ânion dependente da tensão, subunidade gama-
 1 de canal de cálcio dependente da tensão, subunidade gama-2 de canal de
 cálcio dependente da tensão, subunidade gama-3 de canal de cálcio depen-
 dente da tensão, subunidade gama-4 de canal de cálcio dependente da ten-
 20 são, subunidade gama-5 de canal de cálcio dependente da tensão, subuni-
 dade gama-6 de canal de cálcio dependente da tensão, subunidade gama-7
 de canal de cálcio dependente da tensão, subunidade gama-8 de canal de
 cálcio dependente da tensão, subunidade alfa-1C de canal de cálcio tipo L
 dependente da tensão, subunidade alfa-1D de canal de cálcio tipo L depen-
 25 dente da tensão, subunidade alfa-1S de canal de cálcio tipo L dependente
 da tensão, subunidade beta-1 de canal de cálcio tipo L dependente da ten-
 são, subunidade beta-2 de canal de cálcio tipo L dependente da tensão, su-
 bunidade beta-3 de canal de cálcio tipo L dependente da tensão, subunidade
 beta-4 de canal de cálcio tipo L dependente da tensão, subunidade alfa-1B
 30 de canal de cálcio tipo N dependente da tensão, subunidade alfa-1A de ca-

cio tipo T dependente da tensão, subunidade alfa-1H de canal de cálcio tipo T dependente da tensão, subunidade alfa-1I de canal de cálcio tipo T dependente da tensão, subunidade alfa-1 de canal de cálcio tipo L dependente da tensão, subunidade beta-1 de canal de potássio fechado por tensão, subunidade beta-2 de canal de potássio fechado por tensão, subunidade beta-3 de canal de potássio fechado por tensão, canal de potássio fechado por tensão KCNA7. A família Navl.x de canais de sódio fechados por tensão humanos é também um alvo particularmente promissor. Esta família inclui, por exemplo, canais Navl.6 e Navl.8.

Em outras modalidades, a proteína terapêutica pode ser Receptores Acoplados à Proteína G (GPCRs). GPCRs exemplares incluem, mas não estão limitados a, receptores tipo Rodopsina Classe A tal como acetilcolina muscatínica (Muse.) de vertebrado tipo 1, Muse, Muse, acetilcolina de vertebrado tipo 2, Muse, acetilcolina de vertebrato tipo 3, Muse, acetilcolina de vertebrado tipo 4; adrenoceptores (alfa adrenoceptores tipo 1, alfa adrenoceptores tipo 2, beta adrenoceptores tipo 1, beta adrenoceptores tipo 2, beta adrenoceptores tipo 3, dopamina de vertebrado tipo 1, dopamina de vertebrado tipo 2, dopamina de vertebrado tipo 3, dopamina de vertebrado tipo 4, histamina tipo 1, histamina tipo 2, histamina tipo 3, histamina tipo 4, serotonina tipo 1, serotonina tipo 2, serotonina tipo 3, serotonina tipo 4, serotonina tipo 5, serotonina tipo 6, serotonina tipo 7, serotonina tipo 8, outros tipos de serotonina, amina traço, angiotensina tipo 1, angiotensina tipo 2, bombesina, bradiquinina, anafilatoxina C5a, Fmet-leu-phe, tipo APJ, interleucina-8 tipo A, interleucina-8 tipo B, outros tipos de interleucina-8, quimiocina C-C tipo 1 até o tipo 11 e outros tipos, quimiocina C-X-C (tipos 2 a 6 e outros), quimiocina C-X3-C, colecistoquinina CCK, CCK tipo A, CCK tipo B, outras CCK, endotelina, melanocortina (hormônio de estimulação de melanócito, hormônio adrenocorticotrópico, hormônio melanocortina), antígeno Duffy, peptídeo de liberação de prolactina (GPR10), neuropeptídeo Y (tipos 1 a 7), neuropeptídeo Y, outro neuropeptídeo Y, neurotensina, opioide (tipos

tipo 2, vasopressina/vasotocina (tipos 1 e 2), vasotocina, oxitocina/mesotocina, conopressina, tipo galanina, tipo proteinase ativada, orexin & neuropeptídeos FF.QRFP, tipo receptor de quimiocina, tipo neuromedina U (neuromedina U, PRXamida), proteína hormônio (hormônio de estimulação de folículo, hormônio luteinizante-coriogonadotrópico, tirotropina, gonadotropina tipo I, gonadotropina tipo II), (rod)opsina, rodopsina de vertebrado (tipos 1-5), rodopsina de vertebrado tipo 5, rodopsina de artrópode, rodopsina de artrópode tipo 1, rodopsina de artrópode tipo 1, rodopsina de artrópode tipo 2, rodopsina de artrópode tipo 3, rodopsina de molusco, rodopsina, olfatório (olfatório fam II 1 a 13), prostaglandina (prostaglandina E2 subtipo EP1, prostaglandina E2/D2 subtipo EP2, prostaglandina E2 subtipo EP3, prostaglandina E2 subtipo EP4, prostaglandina F2-alfa, prostaciclina, tromboxano, adenosina tipos 1 a 3, purinoceptores, purinoceptor P2RY1-4,6,11 GPR91, purinoceptor P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174, purinoceptor P2RY12-14 GPR87 (UDP-Glicose), canabinoide, fator de ativação de plaqueta, hormônio de liberação de gonadotropina, hormônio de liberação de gonadotropina tipo I, hormônio de liberação de gonadotropina tipo II, hormônio tipo adipocinético, corazonina, hormônio de liberação de tirotropina & secretagogo, hormônio de liberação de tirotropina, secretagogo de hormônio do crescimento, tipo secretagogo de hormônio do crescimento, hormônio de disparo de ecdise (ETHR), melatonina, lisosfingolípido & LPA (EDG), esfingosina 1-fosfato Edg-1, ácido lisofosfatídico Edg-2, esfingosina 1-fosfato Edg-3, ácido lisofosfatídico Edg-4, esfingosina 1-fosfato Edg-5, esfingosina 1-fosfato Edg-6, ácido lisofosfatídico Edg-7, esfingosina 1-fosfato Edg-8, Edg outro receptor de leucotrieno B4, receptor de leucotrieno B4 BLT1, receptor de leucotrieno B4 BLT2, órfão classe A/outro, neurotransmissores putativos, SREB, proto-oncogene Mas & relacionado a Mas (MRGs), tipo GPR45, cisteinila leucotrieno, receptor de ácido de bile acoplado à proteína G, receptor de ácido graxo livre (GP40, GP41, GP43), tipo secretina classe B, calcitonina, fator de liberação de corticotropina, peptídeo inibidor gástrico, glucagon, hormônio de

tipo 2, latrofilina tipo 3, receptores de ETL, inibidor de angiogênese específico de cérebro (BAI) (Brain-specific angiogenesis inhibitor), proteínas tipo methuselah (MTH), caderina EGF LAG (CELSR), receptor acoplado à proteína G muito grande, glutamato metabotrópico classe C/feromônio, glutamato metabotrópico grupos I a III, tipo sensibilizador de cálcio, sensibilizador de cálcio extracelular, feromônio, outro tipo sensibilizador de cálcio, receptores de feromônio putativos, GABA-B, GABA-B subtipo I, GABA-B subtipo 2, tipo GABA B, GPRC5 órfão, GPCR6 órfão, proteínas "bride of sevenless" (BOSS), receptores de gosto (TIR), feromônio fúngico classe D, tipo fator A de feromônio fúngico (STE2,STE3), tipo B de feromônio fúngico (BAR,BBR,RCB,PRA), receptores cAMP classe E, proteínas de albinismo ocular, família frizzled/smoothened, grupo A frizzled (Fz 1&2&4&5&7-9), grupo frisado B (Fz 3&6), grupo frizzled C (outro), receptores vomeronasais, quimiorreceptores de nematoide, receptores odorantes de inseto e opsinas arqueais/bacterianas/fúngicas classe Z.

Em outras modalidades, as fusões de SABA descritas aqui podem compreender qualquer um dos polipeptídeos ativos que seguem: BO-TOX, Myobloc, Neurobloc, Dysport (ou outros sorotipos de neurotoxinas botulinas), alglucosidase alfa, daptomicina, YH-16, coriogonadotropina alfa, filgrastim, cetorelix, interleucina-2, aldesleucina, teceleucina, denileucina diftotox, interferon alfa-n3 (injeção), interferon alfa-n1, DL-8234, interferon, Sun-tory (gama-la), interferon gama, timosina alfa 1, tasonermina, DigiFab, Viper-aTAb, EchiTAb, CroFab, nesiritida, abatacepte, alefacepte, Rebife, eptotermina alfa, teriparatide (osteoporose), calcitonina injetável (doença óssea), calcitonina (nasal, osteoporose), etanercepte, hemoglobina glutâmero 250 (bovina), drotrecogina alfa, colagenase, carperitida, fator de crescimento epidérmico humano recombinante (gel tópico, cicatrização de ferida), DWP-401, darbepoetina alfa, epoetina ômega, epoetina beta, epoetina alfa, desirudina, lepirudina, bivalirudina, nonacog alfa, Mononine, eptacog alfa (ativada), fator recombinante VIII + VWF, Recombinate, fator recombinante VIII,

se.montepase, folitropina alfa, rFSH, hpFSH, micafungina, pegfilgrastim, lenograstim, nartograstim, sermorelina, glucagon, exenatida, pramlintida, imiglucerase, galsulfase, Leucotropina, molgramostim, acetato de triptorelina, histrelina (implante subcutâneo, Hydron), deslorelina, histrelina, nafareli-

5 na, depósito de liberação sustentada de leuprolida (ATRIGEL), implante de leuprolida (DUROS), goserelina, somatropina, Eutropina, programa KP-102, somatropina, somatropina, mecasermina (falha de crescimento), enfuvirtida, Org-33408, insulina glargina, insulina glulisina, insulina (inalada), insulina lispro, insulina detemir, insulina (bucal, RapidMist), rinfabato de mecasermi-

10 na, anakinra, celmoleucina, injeção de 99mTc-apcitida, mielopida, Betaseron, acetato de glatiramer, Gepon, sargramostim, oprelvecina, alfa interferons derivados de leucócito humano, Bilive, insulina (recombinante), insulina humana recombinante, aspartato de insulina, mecasermina, Roferon-A, interferon-alfa 2, Alfaferona, interferon alfacon-1, interferon alfa, hormônio luteini-

15 zante humano recombinante Avonex, dornase alfa, trafermina, ziconotida, taltirelina, dibotermine alfa, atosiban, becaplermin, eptifibatida, Zemaira, CTC-111, Shanvac-B, vacina para HPV (quadrivalente), NOV-002, octreotídeo, lanreotídeo, anacetim, agalsidase beta, agalsidase alfa, laronidase, acetato de cobre prezatida (gel tópico), rasburicase, ranibizumaba, Actimmune,

20 PEG-Intron, Tricomina, injeção de dessensibilização de alergia a pó de ácaro doméstico recombinante, hormônio paratireoide humano recombinante (PTH) 1-84 (sc, osteoporose), epoetina delta, antitrombina transgênica III, Granditropina, Vitrase, insulina recombinante, interferon-alfa (pastilha oral), GEM-2 IS, vapreotide, idursulfase, omapatrilato, albumina do soro recombi-

25 nante, certolizumabe pegol, glucarpidase, inibidor de esterase C1 recombinante humano (angioedema), lanoteplase, hormônio de crescimento humano recombinante, enfuvirtida (injeção sem agulha, Biojector 2000), VGV-I, interferon (alfa), lucinactante, aviptadil (inalado, doença pulmonar), icatibante, ecalantide, omigamnan, Aurograb, acetato de pexiganana, ADI-PEG-20, LDI-

30 200, degarelix, besudotox cintredicina, Favld, MDX-1379, ISAtx-247, liraglu-

diplase, corifolitropina alfa, TH-9507, teduglutida, Diamyd, DWP-412, hormô-
 nio do crescimento (injeção de liberação sustentada), G-CSF recombinante,
 insulina (inalada, AIR), insulina (inalada, Technosphere), insulina (inalada,
 AERx), RGN-303, DiaPep277, interferon beta (infecção viral por hepatite C
 5 (HCV)), interferon alfa-n3 (oral), belatacepte, emplastos de insulina trans-
 dermais, AMG-531, MBP-8298, Xerecepte, opebacan, AIDSVAX, GV-1001,
 LymphoScan, ranpirnase, Lipoxisan, lusupultida, MP52 (carreador de beta-
 tricalciofosfato, regeneração de osso), vacina para melanoma, sipuleucel-T,
 CTP-37, Insegia, vitespen, trombina humana (congelada, sangramento ci-
 10 rúrgico), trombina, TransMID, alfimeprase, Puricase, terlipressina (intraveno-
 sa, síndrome hepatorrenal), EUR-1008M, FGF-I recombinante (injetável, do-
 ença vascular), BDM-E, rotigaptida, ETC-216, P-113, MBI-594AN, duramici-
 na (inalada, fibrose cística), SCV-07, OPI-45, Endostatina, Angiostatina,
 ABT-510, concentrado de inibidor Bowman Birk, XMP-629, 99mTc-Hynic-
 15 Anexina V, cahalalida F, CTCE-9908, teverelix (liberação estendida), ozare-
 lix, romidepsina, BAY-50-4798, interleucina-4, PRX-321, Pepscan, iboctade-
 cina, rh lactoferrina, TRU-015, IL-21, ATN-161, cilengitida, Albuferon, Bipha-
 six, IRX-2, interferon ômega, PCK-3145, CAP-232, pasireotídeo, huN901-
 DM1, vacina imunoterapêutica de câncer ovariano, SB-249553, Oncovax-CL,
 20 OncoVax-P, BLP-25, CerVax-16, vacina para melanoma de peptídeo multie-
 pítopo (MART-I, gp100, tirosinase), nemifitida, rAAT (inalado), rAAT (derma-
 tológico), CGRP (inalado, asma), pegsunercepte, timosina beta-4, plitidepsi-
 na, GTP-200, ramoplanina, GRASPA, OBI-I, AC-100, calcitonina de salmão
 (oral, eligen), calcitonina (oral, osteoporose), examorelina, capromorelina,
 25 Cardeva, velafermina, 131I-TM-601, KK-220, TP-10, ularitida, depelestate,
 hematida, Crisalina (tópica), rNAPc2, Fator recombinante VIII (lipossomal
 PEGuilado), bFGF, variante de estafilocinase recombinante PEGuilada, V-
 10153, Prolise SonoLysis, NeuroVax, CZEN-002, terapia de neogênese de
 célula ilhota, rGLP-1, BIM-51077, LY-548806, exenatida (liberação controla-
 30 da, Medisorb), AVE-0010, GA-GCB, avorelina, AOD-9604, acetato de lina-

humana metionila recombinante, injeção subcutânea pitracinra, eczema),
 pitracinra (pó inalado, asma), Multicina, RG-1068, MM-093, NBI-6024, AT-
 001, PI-0824, Org-39141, CpnIO (doenças autoimunes/inflamação), talacto-
 ferrina (tópica), rEV-131 (oftálmico), rEV-131 (doença respiratória), insulina
 5 humana recombinante oral (diabetes), RPI-78M, oprelvecina (oral), CYT-
 99007 CTLA4-Ig, DTY-001, valategaste, interferon alfa-n3 (topical), IRX-3,
 RDP-58, Tauferon, lipase estimulada por sal de bile, Merispase, fosfatase
 alcalina, EP-2104R, Melanotan-II, bremelanotida, ATL-104, microplasma
 humana recombinante, AX-200, SEMAX, ACV-I, Xen-2174, CJC-1008, dinor-
 10 fina A, SI-6603, LAB GHRH, AER-002, BGC-728, vacina para malária (viro-
 somas, PeviPRO), ALTU-135, vacina para parvovírus B 19, vacina para gri-
 pe (neuraminidase recombinante), vacina para malária/HBV, vacina para
 antrax, Vacc-5q, Vacc-4x, vacina para HIV (oral), vacina para HPV, Toxoide
 Tat, YSPSL, CHS-13340, PTH(1-34) creme lipossomal (Novasome), Ostabo-
 15 lina-C, análogo de PTH (tópico, psoríase), MBRI-93.02, vacina para MTB72F
 (tuberculose), vacina para MVA-Ag85 A (tuberculose), FAR-404, BA-210,
 vacina FIV para peste recombinante, AG-702, OxSODrol, rBetVI, vacina de
 direcionamento ao alérgeno Der-p1/Der-p2/Der-p7 (alergia a pó de ácaro),
 antígeno de peptídeo PRI (leucemia), vacina para ras mutante, vacina para
 20 lipopeptídeo HPV-16 E7, vacina de *labyrinthin* (adenocarcinoma), vacina pa-
 ra CML, vacina para peptídeo WTI (câncer), IDD-5, CDX-110, Pentris, Nore-
 lina, CytoFab, P-9808, VT-111, icrocaptida, telbermina (dermatológica, úlce-
 ra do pé diabético), rupintrivir, reticulose, rGRF, PIA, alfa-galactosidase A,
 ACE-011, ALTU-140, CGX-1160, vacina terapêutica para angiotensina, D-
 25 4F, ETC-642, APP-018, rhMBL, SCV-07 (oral, tuberculose), DRF-7295, ABT-
 828, imunotoxina específica de ErbB2 (anticâncer), DT388IL-3, TST-10088,
 PRO-1762, Combotox, peptídeos para ligação ao receptor de colecistoquini-
 na-B/gastrina, I I lln-hEGF, AE-37, trastuzumabe-DMI, Antagonista G, IL-12
 (recombinante), PM-02734, IMP-321, rhIGF-BP3, BLX-883, CUV-1647 (tópi-
 30 co), radioimunoterapêuticos baseados em L-19 (câncer), Re-188-P-2045,

lanoma (terapêutico de antígeno pulsado), vacina para câncer de próstata, CBP-501, lactoferrina humana recombinante (olho seco), FX-06, AP-214, WAP-8294A2 (injetável), ACP-HIP, SUN-11031, peptídeo YY [3-36] (obesidade, intranasal), FGLL, atacicepte, BR3-Fc, BN-003, BA-058, hormônio paratireoide humano 1-34 (nasal, osteoporose), F-18-CCRI, AT-1001 (doença celiaca/diabetes), JPD-003, PTH(7-34) creme lipossomal (Novasome), duramicina (oftálmico, olho seco), CAB-2, CTCE-0214, eritropoietina GlicoPE-Guilada, EPO-Fc, CNTO-528, AMG-114, JR-013, Fator XIII, aminocandina, PN-951, 716155, SUN-E7001, TH-0318, BAY-73-7977, teverelix (liberação imediata), EP-51216, hGH (liberação controlada, Biosphere), OGP-I, sifuvirtida, TV-4710, ALG-889, Org-41259, rhCCIO, F-991, timopentina (doença pulmonar), r(m)CRP, insulina hepatosselativa, subalina, proteína de fusão L 19-IL-2, elafina, NMK-150, ALTU-139, EN-122004, rhTPO, agonista do receptor da trombopoietina (distúrbios trombocitopênicos), AL-108, AL-208, antagonistas de fator de crescimento de nervo (dor), SLV-317, CGX-1007, INNO-105, teriparatida oral (eligen), vacina de fusão GEM-OSI, AC-162352, PRX-302, LFn-p24 (Therapore), EP-1043, vacina pediátrica para *S. pneumoniae*, vacina para malária, vacina para *Neisseria meningitidis* Grupo B, vacina estreptococal grupo B neonatal, vacina para antrax, vacina para HCV (gpE1 + gpE2 + MF-59), terapia para otite média, vacina para HCV (antígeno de núcleo + ISCOMATRIX), hPTH(1-34) (transdermal, ViaDerm), 768974, SYN-101, PGN-0052, aviscumina, BIM-23190, vacina para tuberculose, peptídeo tirosinase multiepítipo, vacina para câncer, encastim, APC-8024, GI-5005, ACC-OOI, TTS-CD3, TNF vascular-direiocna (tumores sólidos), desmopressina (liberação bucal controlada), onercepte, TP-9201.

Em outras modalidades exemplares, a SABA é fundida a uma porção selecionada do, mas não limitada ao, que segue: FGF21 (Fator de Crescimento de Fibroblasto 21), GLP-1 (peptídeo 1 tipo glucagon), Exendina 4, insulina, peptídeo receptor de insulina, GIP (polipeptídeo insulínico dependente de glicose), adiponectina, IL-1Ra (Antagonista do Receptor de

da à neogênese de ilhota), BMP-9 (proteína-9 morfogenética de osso), amilina, PYY3-36 (Peptídeo YY₃₋₃₆), PP (Polipeptídeo pancreático), IL-21 (interleucina 21), plectasina, PRGN (Progranulina), *Atstrrrina*, IFN (interferon), Apelina e osteocalcina (OCN).

5 Em outras modalidades exemplares, a SABA é fundida a um ou mais domínios ¹⁰F_n3 adicionais. Por exemplo, a SABA pode ser fundida a um, dois, três ou mais domínios ¹⁰F_n3 adicionais. Os domínios ¹⁰F_n3 adicionais podem se ligar aos mesmos alvos ou a alvos diferentes daqueles de albumina do soro.

10 Em certas modalidades, o pedido provê uma fusão SABA-Y que pode ser representada pela fórmula: SABA-X₁-Y ou Y-X₁-SABA, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X₁ é um ligante de polipeptídeo (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer uma das SEQ ID NOs:65-88,
15 216-221 ou 397) e Y é uma porção terapêutica conforme descrito aqui.

 Em certas modalidades, o pedido provê uma fusão SABA-Y que pode ser representada pela fórmula: SABA-X₁-Cys-X₂-Y ou Y-X₁-Cys-X₂-SABA, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X₁ é um ligante de
20 polipeptídeo opcional (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer uma de SEQ ID NOs:65-88, 216-221 ou 397), Cys é um resíduo cisteína, X₂ é um espaçador quimicamente derivado (exemplos de espaçadores adequados são mostrados na Tabela 1) e Y é uma porção terapêutica conforme descrito aqui. Em modalidades exemplares, o espaçador quimicamente deri-
25 vado contém uma porção maleimida que pode ser usada para conjugar a porção terapêutica ao Cys C-terminal do polipeptídeo SABA, ou conjugar o polipeptídeo SABA ao Cys C-terminal da porção terapêutica, através de adição Michael conforme descrito adicionalmente aqui.

 Em outros aspectos, uma SABA pode ser ligada a duas ou mais
30 porções terapêuticas. Por exemplo, duas porções podem ser ligadas a uma

ou SABA-X-Y, onde X e Y representam duas porções terapêuticas diferentes. As duas porções terapêuticas diferentes podem ser selecionadas de qualquer uma das porções descritas aqui.

1. FGF21

5 Fator de Crescimento de Fibroblasto 21 (FGF21) é um membro da família FGF de proteínas de sinalização. Essas proteínas funcionam através da ligação e ativação de receptor de FGF, membros da família tirosina cinase de superfície de célula. FGF21 é um membro atípico da família, uma vez que ele não se liga à heparina, mas requer β -klotho, uma proteína de
10 transmembrana de passagem única, como um coreceptor para atividade. Esses receptores têm uma ampla distribuição em tecido, mas a expressão de β -klotho é restrita a certos tecidos (fígado, adiposo e pâncreas) e é a expressão seletiva de tecido de β -klotho que propicia a especificidade alvo para FGF21. Estudos *in vitro* indicam que FGFR1c (uma isoforma de FGFR1) e
15 FGFR4 são os receptores preferidos em tecido adiposo branco e fígado, respectivamente.

FGF21 funciona como um regulador metabólico e desregulagem de FGF21 pode levar a vários distúrbios metabólicos. FGF21 aumenta a absorção de glicose em adipócitos 3T3-L1 e culturas de adipócito humano primário através da indução de fosforilação de ERK e expressão de GLUT1.
20 Em células INS-1E e ilhotas isoladas, FGF21 induz fosforilação de ERK e AKT. Em linhagens de célula de fígado, FGF21 estimulou sinalização de FGF típica (fosforilação de ERK) e diminuiu a produção de glicose. Conforme descrito mais abaixo, as fusões SABA-FGF21 descritas aqui podem ser
25 usadas para tratamento ou prevenção de uma variedade de doenças e distúrbios metabólicos.

Em um aspecto, o pedido provê FGF21 fundido a um 10 F_n3 de ligação à albumina (isto é, SABA) e usos de tais fusões, referidas aqui genericamente como fusões FGF21-SABA. As fusões FGF21-SABA referem-se a
30 fusões tendo várias disposições incluindo, por exemplo, SABA-FGF21,

conforme descrito aqui inclui variantes de FGF21, truncado, e quaisquer formas modificadas que retenham a atividade funcional de FGF21. Isto é, FGF-21 conforme descrito aqui também inclui formas modificadas, incluindo fragmentos bem como variantes onde certos aminoácidos foram deletados
5 ou substituídos, e modificações onde um ou mais aminoácidos foram mudados para um aminoácido modificado, ou um aminoácido de ocorrência não natural, e modificações tais como glicosilações contanto que a forma modificada retenha a atividade biológica de FGF-21.

Por exemplo, FGF21 de comprimento integral do tipo selvagem
10 é mostrado na SEQ ID NO:117. Todas as variantes de FGF21 apresentadas na Tabela 2 contêm a sequência de FGF21 de núcleo mostrada na SEQ ID NO:118. Várias sequências N-terminais, tais como aquelas mostradas em qualquer uma das SEQ ID NOs:119-124, podem ser adicionadas ao terminal N da sequência de FGF21 de núcleo (SEQ ID NO:118) e retêm atividade
15 funcional. Ainda, um marcador His6 pode ser adicionado ao terminal N (por exemplo, SEQ ID NOs:128-131). A sequência de FGF21 de núcleo não tem uma serina C-terminal que pode ou não ser adicionada ao terminal C da sequência de núcleo sem afetar sua atividade. Ainda, FGF21 e moléculas de fusão SABA podem ser unidos na ordem FGF21-SABA ou SABA-FGF21
20 (incluindo qualquer extensão terminal ótima e sequências ligantes conforme aqui descrito e conhecido na técnica) sem afetar a atividade funcional de FGF21 (vide, por exemplo, Exemplo B6).

Em modalidades exemplares, o presente pedido provê uma fusão SABA-FGF21, onde a porção FGF21 compreende uma sequência de
25 SEQ ID NO:117-118 ou 125-131 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:117-118 ou 125-131. Em certas modalidades, a fusão SABA-FGF21 compreende uma sequência de qualquer uma das SEQ ID NOs:132-174 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%,
30 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID

SABA-FGF21 que pode ser representada pela fórmula: SABA-X₁-FGF21 ou FGF21-X₁-SABA, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo qualquer extensão N-terminal e/ou C-terminal), X₁ é um ligante de polipeptídeo (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer uma
5 das SEQ ID NOs:65-88, 216-221 ou 397) e FGF21 é um peptídeo de FGF21 conforme aqui descrito.

2. Insulina

Em outro aspecto, a presente invenção descreve moléculas de fusão de SABA e insulina. Insulina é um hormônio que regula o metabolismo
10 de energia e glicose no corpo. O polipeptídeo é secretado no sangue por células β -ilhotas pancreáticas, onde ele estimula absorção de glicose do sangue pelo fígado, músculo e células gordurosas, e promove glicogênese e lipogênese. Mau funcionamento de qualquer etapa(s) em secreção e/ou ação de insulina pode levar a muitos distúrbios, incluindo a desregulação de
15 utilização de oxigênio, adipogênese, glicogênese, lipogênese, absorção de glicose, síntese de proteína, termogênese e manutenção da taxa metabólica basal. Este mau funcionamento resulta em doenças e/ou distúrbios que incluem, mas não estão limitados a, hiperinsulinemia, resistência à insulina, deficiência de insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipercetonemia, diabetes mellitus e nefropatia diabética. Desta maneira, os polipeptídeos de fusão
20 de SABA-insulina descritos aqui podem ser úteis no tratamento de indivíduos com tais doenças e/ou distúrbios.

Em modalidades exemplares, porções de insulina que podem ser aplicadas à presente invenção incluem insulina de ocorrência natural,
25 insulina biossintética, derivados e análogos de insulina. Análogos de insulina são análogos de proteínas insulina de ocorrência natural tal como insulina humana ou formas animais de insulina, aos quais pelo menos um resíduo de aminoácido foi substituído, adicionado e/ou removido. Tais aminoácidos podem ser aminoácidos sintéticos ou modificados. Derivados de insulina são
30 derivados de insulina ou de ocorrência natural ou análogos de insulina que

insulina exemplares são descritos na Patente U.S. No. 7.476.652, incorporada aqui a título de referência em sua totalidade.

3. Peptídeo Receptor de Insulina

Em um aspecto, a presente invenção descreve moléculas de fusão de SABA e peptídeo receptor de insulina. Em certas modalidades, o peptídeo receptor de insulina compreende aminoácidos 687 a 710 do receptor de insulina (KTDSQILKELEESSFRKTFEDYLH; SEQ ID NO:175). O receptor de insulina é uma tirosina cinase receptora de membrana ativada pelo hormônio insulina. Ativação do receptor de insulina dispara uma cascata de sinalização que eventualmente resulta em transporte de um transportador de glicose para a superfície celular, de maneira que as células podem absorver glicose do sangue. Absorção de glicose ocorre principalmente em adipócitos e monócitos. Disfunção do receptor de insulina está associada com insensibilidade ou resistência à insulina, que frequentemente leva a diabetes mellitus tipo 2 e outras complicações que resultam quando células são incapazes de absorver glicose. Outros distúrbios associados com mutações no gene de receptor de insulina incluem Síndrome Donohue e Síndrome Rabson-Mendenhall. Desta maneira, usos exemplares para as fusões de SABA-peptídeo receptor de insulina descritas aqui podem incluir o tratamento de indivíduos com distúrbios tais como diabetes mellitus tipo 2 ou outros distúrbios associados com absorção de glicose celular insuficiente, Síndrome Donohue e Síndrome Rabson-Mendenhall.

4. BMP-9

Em certos aspectos, a presente invenção descreve moléculas de fusão de SABA e BMP-9. Várias composições de BMP-9 são descritas nas Patentes U.S. Nos. 5.661.007 e 6.287.816, incorporadas aqui a título de referência em sua totalidade. As proteínas morfogenéticas do osso (BMPs) pertencem à família TGF- β de fatores de crescimento e citocinas. BMPs induzem formação de osso e cartilagem, e fazem a mediação de mudanças morfogenéticas em muitos outros tecidos. Sinalização de BMP é essencial

ças variando de distúrbios espinhais a câncer a esofagite induzida por refluxo, e mais.

Mais de vinte BMPs foram constatadas. Dessas moléculas, BMP-9 é principalmente expressa em células de fígado não parenquimais e está implicada em proliferação e funcionamento de hepatócitos, em particular, produção de glicose hepática. BMP-9 também parece desempenhar outros papéis em apoptose de célula de câncer, sinalização em células endoteliais, osteogênese, condrogênese, cognição e mais. Desta maneira, os polipeptídeos de fusão SABA-BMP-9 descritos aqui podem ser úteis para tratamento de várias doenças e distúrbios, tais como, por exemplo, o tratamento de vários tipos de feridas e doenças exibindo degeneração do fígado, bem como no tratamento de outras doenças e/ou distúrbios que incluem defeitos de osso e/ou cartilagem, doença periodontal e vários cânceres.

5. Amilina

Em alguns aspectos, a presente invenção descreve moléculas de fusão de SABA e amilina. Amilina (ou polipeptídeo amiloide de ilhota, I-APP (*Islet Amyloid Polypeptide*)), é um hormônio de peptídeo pequeno de 37 aminoácidos secretado pelas células β -pancreáticas. Amilina é secretada concomitantemente com insulina e é pensada desempenhar um papel no controle de secreção de insulina, hemóstase de glicose, esvaziamento gástrico e transmissão de sinais de saciedade para o cérebro. Amilina forma fibrilas, que estão implicadas na morte de célula apoptótica de células β pancreáticas. De acordo com esta constatação, amilina é geralmente encontrada em ilhotas pancreáticas de pacientes sofrendo de diabetes mellitus tipo 2 ou com insulinoma, um tumor neuroendócrino.

Amilina pode ser usada como um agente terapêutico para pacientes com diabetes mellitus. Preparação de peptídeos amilina é descrita na Patente U.S. No. 5.367.052, incorporada aqui a título de referência em sua totalidade. Similarmente, as Patentes U.S. Nos. 6.610.824 e 7.271.238 (incorporadas aqui a título de referência em sua totalidade) descrevem análo-

hipoglicêmicas. Desta maneira, o polipeptídeo de fusão SABA-amilina descrito aqui pode ser, por exemplo, útil no tratamento de indivíduos com hipoglicemia, obesidade, diabetes, distúrbios alimentares, síndrome de resistência à insulina e doença cardiovascular. Preparação de fusões de SABA-
5 Amilina é descrita nos Exemplos.

Em um aspecto, o presente pedido provê Amilina fundida a um $^{10}\text{Fn3}$ de ligação à albumina do soro (isto é, SABA) e usos de tais fusões, referidas aqui genericamente como fusões SABA-Amilina. As fusões SABA-Amilina referem-se a fusões tendo várias disposições incluindo, por exemplo,
10 SABA-Amilina e Amilina-SABA. Em modalidades exemplares, as fusões SABA-Amilina são dispostas de maneira que o terminal C do peptídeo Amilina seja livre, o que permite amidação do terminal carbóxi. Certos construtos de fusão SABA-Amilina exemplares são mostrados na Tabela 2. Deve ser compreendido, no entanto, que Amilina conforme aqui descrito inclui variantes de
15 Amilina, truncados e quaisquer formas modificadas que retenham atividade funcional de Amilina. Isto é, Amilina conforme aqui descrito também inclui formas modificadas, incluindo fragmentos bem como variantes, certos aminoácidos foram deletados ou substituídos, e modificações onde um ou mais aminoácidos foram mudados para um aminoácido modificado, ou um amino-
20 ácido de ocorrência não natural, e modificações tais como glicosilações conquanto que a forma modificada retenha a atividade biológica de Amilina. Sequências de Amilina exemplares são apresentadas na Tabela 2 como SEQ ID NOs:296-303.

Em modalidades exemplares, o pedido provê uma fusão SABA-
25 Amilina, onde a porção de Amilina compreende uma sequência de qualquer uma das SEQ ID NOs:296-303 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:296-303. Em certas modalidades, a fusão SBA-Amilina compreende uma sequência de qualquer uma das SEQ ID NOs:304-
30 328 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%,

Em certas modalidades, o presente pedido provê uma fusão SABA-Amilina que pode ser representada pela fórmula: SABA- X_1 -Amilina, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X_1 é um ligante de polipeptídeo (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer uma das SEQ ID NOs:65-88, 216-221 ou 397), e Amilina é um peptídeo Amilina conforme aqui descrito. Preferivelmente, o peptídeo Amilina é amidado no terminal C. O peptídeo Amilina pode compreender ainda uma ligação dissulfeto Cys^{1,7} ou Cys^{2,7}.

Em certas modalidades, o pedido provê uma fusão SABA-Amilina que pode ser representada pela fórmula: SABA- X_1 -Cys- X_2 -Amilina, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X_1 é um ligante de polipeptídeo opcional (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer uma das SEQ ID NOs:65-88, 215-221 ou 397), Cys é um resíduo cisteína, X_2 é um espaçador quimicamente derivado (exemplos de espaçadores adequados são mostrados na Tabela 1) e Amilina é um peptídeo Amilina conforme aqui descrito. Preferivelmente, o peptídeo Amilina é amidado no terminal C. O peptídeo Amilina pode compreender ainda uma ligação dissulfeto Cys^{1,7} ou Cys^{2,7}. Em modalidades exemplares, o espaçador quimicamente derivado contém uma porção maleimida que pode ser usada para conjugar o peptídeo Amilina ao Cys C-terminal do polipeptídeo SABA através de adição Michael conforme adicionalmente descrito aqui.

6. PYY₃₋₃₆

Em outros aspectos, a presente invenção descreve moléculas de fusão de SABA e PYY. Peptídeo YY (também conhecido como PYY, Peptídeo Tirosina Tirosina ou Peptídeo Pancreático YY) é uma proteína de 36 aminoácidos liberada por células no íleo e colo em resposta à alimentação. PYY é secretado no pâncreas e ajuda a controlar homeostase de energia através da inibição de secreções pancreáticas tal como, por exemplo, insuli-

PYY, a forma de comprimento integral (1-36) e a forma truncada (3-36). A forma mais comum de imunorreatividade de PYY circulante é PYY₃₋₃₆. PYY₃₋₃₆ tem afinidade maior com receptor Y2 do que PYY₁₋₃₆. Ainda, PYY₁₃₋₃₆ tem potência alta similar ao receptor Y2, sugerindo que os resíduos 4-12 não são importantes com este receptor (K. McCrea e outros, 2-36[K4,RYYSA(19-23)]PP a novel Y5-receptor preferring ligant with Strong stimulatory effect on food intake, *Regul. Pept* 87 1-3 (2000), pp. 47-58). Ainda, análogos de fragmento de PYY ainda mais curtos baseados na estrutura de PYY(22-36) e (25-36) foram descritos, mostrando seletividade para Y2 sobre os outros receptores NPY (Y1, Y4 e Y5). Vide, por exemplo, Patentes U.S. Nos. 5.604.203 e 6.046.167, incorporadas aqui a título de referência. Peptídeos PPY e derivados funcionais acoplados a grupos reativos são descritos na Patente U.S. No. 7.601.691, incorporada aqui a título de referência.

PPY está implicado em várias atividades fisiológicas incluindo absorção de nutriente, proliferação celular, lipólise e vasoconstrição. Em particular, PYY₃₋₃₆ foi mostrado reduzir apetite e ingestão de comida em humanos (vide, por exemplo, Batterham e outros, *Nature* 418:656-654, 2002). Desta maneira, usos exemplares para os polipeptídeos de fusão SABA-PYY descritos aqui podem incluir o tratamento de obesidade, diabetes, distúrbios alimentares, síndrome de resistência à insulina e doença cardiovascular.

Em um aspecto, o pedido provê PYY fundido a um ¹⁰F_n3 de ligação à albumina do soro (isto é, SABA) e usos de tais fusões, referidas aqui genericamente como fusões SABA-PYY. As fusões SABA-PYY referem-se a fusões tendo várias disposições incluindo, por exemplo, SABA-PYY e PYY-SABA. Em modalidades exemplares, as fusões SABA-PYY são dispostas de maneira que o terminal C do peptídeo PYY fique livre, o que permite amidacção do terminal carbóxi. Certos construtos de fusão SABA-PYY exemplares são mostrados na Tabela 2. Deve ser compreendido, no entanto, que PYY conforme descrito aqui inclui variantes de PYY, truncados e quaisquer formas modificadas que retenham a atividade funcional de PYY. Isto é, PYY

substituídos, e modificações onde um ou mais aminoácidos foram mudados para um aminoácido modificado, ou um aminoácido de ocorrência natural, e modificações tais como glicosilações contanto que a forma modificada retenha a atividade biológica de PYY. Sequências de PYY exemplares são apresentadas na Tabela 2 como SEQ ID NOs:320-337 e 408-418.

Em modalidades exemplares, o pedido provê uma fusão SABA-PYY, onde a porção PYY compreende uma sequência de qualquer uma de SEQ ID NO:329-337 ou 408-418; uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:329-337 ou 408-418; uma sequência tendo os resíduos 3-36, 13-36, 21-36, 22-36, 24-36 ou 25-36 de qualquer uma das SEQ ID NOs:329-333 ou 335-337; uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com uma sequência tendo resíduos 3-36, 13-36, 21-36, 22-36, 24-36 ou 25-36 de qualquer uma de SEQ ID NOs:329-333 ou 335-337; ou qualquer uma das sequências acima tendo uma substituição V31L. Em certas modalidades, a fusão SABA-PYY compreende uma sequência de qualquer uma de SEQ ID NOs:338-344 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:338-344.

Em certas modalidades, o pedido provê uma fusão SABA-PYY que pode ser representada pela fórmula: SABA-X₁-PYY, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X₁ é um ligante de polipeptídeo (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer uma das SEQ ID NOs:65-88, 216-221 ou 397) e PYY é um peptídeo PYY conforme aqui descrito. Preferivelmente, o peptídeo PYY é amidado no terminal C.

Em certas modalidades, o pedido provê uma fusão SABA-PYY que pode ser representada pela fórmula: SABA-X₁-Cys-X₂-PYY, onde SBA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer exten-

NOs:65-88, 215-221 ou 397), Cys é um resíduo cisteína, X₂ é um espaçador quimicamente derivado (exemplos de espaçadores adequados são mostrados na Tabela 1) e PYY é um peptídeo PYY conforme aqui descrito. Preferivelmente, o peptídeo PYY é amidado no terminal C. Em modalidades exemplares, o espaçador quimicamente derivado contém uma porção maleimida que pode ser usada para conjugar o peptídeo PYY ao Cys C-terminal do polipeptídeo SABA através de adição Michael conforme descrito adicionalmente aqui.

7. Polipeptídeo Pancreático

Em alguns aspectos, a presente invenção descreve moléculas de fusão de SABA e Peptídeo pancreático. Polipeptídeo pancreático (PP) é um membro da família de hormônio de polipeptídeo pancreático que também inclui neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo YY (PYY). PP é uma proteína de 36 aminoácidos liberada por células de polipeptídeo pancreáticas em resposta à alimentação, exercício e jejum. PP é encontrado no pâncreas, trato gastrointestinal e SNC, onde ele afeta contração da vesícula biliar, secreção pancreática, mobilidade intestinal, bem como funções metabólicas tais como glicogénólise e redução em níveis de ácido graxo. PP também está implicado em ingestão de comida, metabolismo de energia e expressão de peptídeos hipotalâmicos e grelina gástrica. Ainda, PP é reduzido em condições associadas com ingestão de comida aumentada. PP pode também estar envolvido em tumorigênese, tais como tumores malignos raros das células de peptídeo pancreático. PP pode ser administrado a pacientes, por exemplo, para reduzir produção de glicose hepática (Patente U.S. No. 5.830.434). Usos exemplares para os polipeptídeos de fusão SABA-PP descritos aqui podem incluir o tratamento de obesidade, diabetes, distúrbios alimentares, síndrome de resistência à insulina e doença cardiovascular.

Em um aspecto, o pedido de patente provê PP fundido a um ¹⁰F_n3 de ligação à albumina do soro (isto é, SABA) e usos de tais fusões, referidas aqui genericamente como fusões SABA-PP. As fusões SABA-PP

postas de maneira que o terminal C do peptídeo PP fique livre, o que permite amidação do terminal carboxi. Certos construtos de fusão SABA-PP exemplares são mostrados na Tabela 2. Deve ser compreendido, no entanto, que PP conforme descrito aqui inclui variantes de PP, truncados e quaisquer
5 formas modificadas que retenham a atividade funcional de PP. Isto é, PP conforme aqui descrito também inclui formas modificadas, incluindo fragmentos bem como variantes onde certos aminoácidos foram deletados ou substituídos, e modificações onde um ou mais aminoácidos foram mudados para um aminoácido modificado, ou um aminoácido de ocorrência não natural, e modificações tais como glicosilações contanto que a forma modificada retenha a atividade biológica de PP. Sequências de PP exemplares são apresentadas na Tabela 2 como SEQ ID NOs:345-357.

Em modalidades exemplares, o presente pedido provê uma fusão SABA-PP, onde a porção PP compreende uma sequência de qualquer
15 uma de SEQ ID NOs:345-357 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:345-357. Em certas modalidades, a fusão SABA-PP compreende uma sequência de qualquer uma das SEQ ID NOs:358-364 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%,
20 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:358-364.

Em certas modalidades, o presente pedido provê uma fusão SABA-PP que pode ser representada pela fórmula: SABA-X₁-PP, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme descrito aqui (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X₁ é um ligante de polipeptídeo (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer uma das SEQ ID NOs:65-88, 216-221 ou 397) e PP é um peptídeo PP conforme aqui descrito. Preferivelmente, o peptídeo PP é amidado no terminal C.

Em certas modalidades, o presente pedido provê uma fusão SABA-PP que pode ser representada pela fórmula: SABA-X₁-Cys-X₂-PP,
30 onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo

das SEQ ID NOs:65-88, 215-221 ou 397), Cys é um resíduo cisteína, X₂ é um espaçador quimicamente derivado (exemplos de espaçadores adequados são mostrados na Tabela 1) e PP é um peptídeo PP conforme aqui descrito. Preferivelmente, o peptídeo PP é amidado no terminal C. Em modalidades exemplares, o espaçador quimicamente derivado contém uma porção maleimida que pode ser usada para conjugar o peptídeo PP ao Cys C-terminal do polipeptídeo SABA através de adição Michael conforme descrito adicionalmente aqui.

8. Interleucina 21 (IL-21)

Em outro aspecto, a presente invenção descreve moléculas de fusão de SABA e IL-21. IL-21 é uma citocina tipo I que compartilha a cadeia γ de receptor comum com IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. IL-21 é expressa em células T CD4⁺ humanas, suprarregulada em subconjuntos Th2 e Th7 de células T auxiliares, células T foliculares e células T NK. A citocina tem um papel na regulação do funcionamento de todos esses tipos de célula. As células B são também reguladas por IL-21. Dependendo da influência mútua com sinais coestimuladores e do estágio desenvolvimental de uma célula B, IL-21 pode induzir proliferação, diferenciação em células de plasma de produção de IG ou apoptose em ambos os camundongos e humanos. Sozinha ou em combinação com citocinas derivadas de célula Th, IL-21 pode regular recombinação de mudança de classe para isotipos IgG, IgA ou IgE, indicando seu papel importante em modelagem da função efetora de células B. Desta maneira, através de seus efeitos múltiplos sobre células imunes, IL-21 desempenha um papel em muitos aspectos da resposta imune normal.

Como um regulador do sistema imune, o uso de IL-21 como um imunostimulador para terapia de câncer – ou sozinha ou em combinação com outras terapias, uso como um adjunto para imunoterapia e uso como uma terapia viral foram estudados, dentre outros usos onde suprarregulação do sistema imune é desejada. Cânceres particulares tratados ambos clinicamente e pré-clinicamente foram melanoma metastático, carcinoma de

uma revisão vide Sondergaarg e Skak, *Tissue Antigens*, 74(6): 467-479, 2009). Ainda, suprarregulação de IL-21 foi ligada a várias patologias inflamatórias mediadas por célula T ou ligadas à célula T humanas incluindo doença de Crohn (CD), colite ulcerativa, as formas principais de doença inflamatória do intestino (IBD), gastrite relacionada a *Helicobacter pylori*, doença celiaca, dermatite atópica (AD), lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e psoríase (para uma revisão, vide Monteleone e outros, *Trends Pharmacol. Sci.*, 30(8), 441-7, 2009). Proteínas IL-21 exemplares são descritas nas Patentes U.S. Nos. 6.307.024 e 7.473.765, que são aqui incorporadas a título de referência.

Usos exemplares para os polipeptídeos de fusão SABA-IL21 descritos aqui incluem o tratamento de certos tipos de cânceres, distúrbios relacionados-virais, bem como vários distúrbios inflamatórios mediados por célula T ou ligados à célula T tais como doença de Crohn (CD), colite ulcerativa, as principais formas de doença inflamatória do intestino (IBD), gastrite relacionada a *Helicobacter pylori*, doença celiaca, dermatite atópica (AD), lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e psoríase.

Em um aspecto, o pedido provê IL-21 fundida a um ¹⁰F_n3 de ligação à albumina do soro (isto é, SABA) e usos de tais fusões, referidas aqui genericamente como fusões SABA-IL21. As fusões SABA-IL-21 referem-se a fusões tendo várias disposições incluindo, por exemplo, SABA-IL-21 e IL-21-SABA. Certos construtos de fusão SABA-IL-21 exemplares são mostrados na Tabela 2. Deve ser compreendido, no entanto, que IL-21 conforme aqui descrito inclui variantes de IL-21, truncados e quaisquer formas modificadas que retenham a atividade funcional de IL-21. Isto é, IL-21 conforme aqui descrito também inclui formas modificadas, incluindo fragmentos bem como variantes onde certos aminoácidos foram deletados ou substituídos, e modificações onde um ou mais aminoácidos foram mudados para um aminoácido modificado, ou um aminoácido de ocorrência não natural, e modificações tais como glicosilações contanto que a forma modificada retenha a

Em modalidades exemplares, o pedido provê uma fusão SABA-IL-21, onde a porção IL-21 compreende uma sequência de qualquer uma de SEQ ID NOs:286-287 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:286-287. Em certas modalidades, a fusão SABA-IL-21 compreende uma sequência de qualquer uma de SEQ ID NOs:290-295 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs: 290-295.

Em certas modalidades, o presente pedido provê uma fusão SABA-IL-21 que pode ser representada pela fórmula: SABA-X₁-IL-21 ou IL-21-X₁-SABA, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X₁ é um ligante de polipeptídeo (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer uma das SEQ ID NOs:65-88, 216-221 ou 397) e IL-21 é um peptídeo IL-21 conforme aqui descrito.

9. Peptídeo 1 tipo Glucagon (GLP-1)/Exendina-4

Em outro aspecto, a presente invenção descreve moléculas de fusão de SABA e GLP-1. Peptídeo 1 tipo glucagon (GLP-1) é um peptídeo de 30 ou 31 aminoácidos (SEQ ID NOs:226 e 227) liberado de células L enteroendócrinas em resposta à ingestão de nutriente. Este hormônio pode agir através de mecanismos duplos para modular a homeostase de glicose e exercer efeitos antidiabéticos. Sinalização de GLP-1 aumenta a secreção de insulina dependente de glicose, inibindo secreção de glucagon de uma maneira dependente da dose, retarda o esvaziamento gástrico, leva à ingestão de comida e peso do corpo reduzido e causa um aumento em massa de célula beta em modelos de animal.

A utilidade terapêutica de GLP-1 nativo é limitada por causa de sua meia-vida de menos do que 2 minutos *in vivo* devido à sua degradação rápida pela protease ubíqua, dipeptidil peptidase IV (DPP-IV). Devido ao fato da DPP-IV preferivelmente clivar dipeptídeos amino terminais com alanina

peptídeo não seja mais um substrato DPP-IV. A alanina na posição 8 pode ser substituída por uma variedade de aminoácidos naturais (ou não naturais), incluindo glicina, serina, treonina ou valina para produzir análogos de GLP-1 resistentes a DPP-IV. No entanto, análogos de GLP-1 resistentes a DPP-IV ainda têm uma meia-vida farmacocinética relativamente curta porque eles são eliminados através de excreção renal. Por exemplo, o agonista de receptor de GLP-1 potente e resistente a DPP-IV, exendina-4 sintética (SEQ ID NO:228; ingrediente farmacêutico ativo em Byetta), deve ser ainda administrado duas vezes por dia em pacientes diabéticos humanos por causa da sua eliminação rápida pelo rim.

Outra abordagem para produzir agonistas de receptor de GLP-1 de ação longa foi expressar um análogo de GLP-1 resistente a DPP-IV na mesma estrutura de leitura aberta que uma proteína de vida longa tal como albumina ou transferrina. Uma proteína de fusão deste tipo, albiglutida, um análogo de GLP-1 resistente a DPP-IV fundido à albumina de soro humano, está sendo atualmente avaliada em testes clínicos de fase III. Em todos os casos relatados, a proteína de fusão ativa tem tido o agonista do receptor de GLP-1 resistente a DPP-IV no terminal amino da proteína de fusão, fusões C-terminais são notadamente menos potentes.

Em modalidades exemplares, uma proteína de fusão SABA-GLP-1 compreende do terminal N para o terminal C: um agonista do receptor de GLP-1 resistente a GPP-IV (potencialmente incluindo sequências baseadas em GLP-1 ou exendina-4), um ligante e uma SABA.

Usos exemplares dos polipeptídeos de fusão SABA-GLP-1 e SABA-Exendina incluem o tratamento de diabetes, obesidade, síndrome do intestino irritável e outras condições que seriam beneficiadas através da diminuição de glicose no plasma, inibição de motilidade gástrica e/ou intestinal e inibição de esvaziamento gástrico e/ou intestinal ou inibição de ingestão e comida.

Em um aspecto, o presente pedido provê GLP-1 ou Exendina

Exendina. As fusões SABA-GLP-1 ou SABA-Exendina referem-se a fusões tendo várias disposições incluindo, por exemplo, SABA-GLP-1, GLP-1-SABA, SABA-Exendina e Exendina-SABA. Certos construtos de fusão exemplares de SABA-GLP-1 e SABA-Exendina são mostrados na Tabela 2.

- 5 Deve ser compreendido, no entanto, que GLP-1 e Exendina conforme aqui descrito incluem variantes de GLP-1 e Exendina, truncados e quaisquer formas modificadas que retenham a atividade funcional de GLP-1 ou Exendina. Isto é, GLP-1 e Exendina conforme aqui descrito também incluem formas modificadas, incluindo fragmentos bem como variantes onde certos aminoácidos foram deletados ou substituídos, e modificações onde um ou mais aminoácidos foram mudados para um aminoácido modificado, ou um aminoácido de ocorrência não natural, e modificações tais como glicosilações con-
- 10 tanto que a forma modificada retenha a atividade biológica de GLP-1 ou Exendina. Sequências de GLP-1 exemplares são apresentadas na Tabela 2 como SEQ ID NOs:226-227 e a sequência de Exendina exemplar é apresentada na Tabela 2 como SEQ ID NO:228.

Em modalidades exemplares, o pedido provê uma fusão SABA-GLP-1, onde a porção GLP-1 compreende uma sequência de qualquer uma das SEQ ID NOs:226-227 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%,

20 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:226-227. Em certas modalidades, a fusão SABA-GLP-1 compreende uma sequência de qualquer uma das SEQ ID NOs:229-232 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:229-232.

25 Em certas modalidades, o presente pedido provê uma fusão SABA-GLP-1 que pode ser representada pela fórmula: SABA-X₁-GLP-1 ou GLP-1-X₁-SABA, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X₁ é um ligante de polipeptídeo (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer

30 uma das SEQ ID NOs:65-88, 216-221 ou 397) e GLP-1 é um peptídeo GLP-

são SABA-Exendina, onde a porção Exendina compreende SEQ ID NO:228 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:233-236.

5 Em certas modalidades, o presente pedido provê uma fusão SABA-Exendina que pode ser representada pela fórmula: SABA-X₁-Exendina ou Exendina-X₁-SABA, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X₁ é um ligante de polipeptídeo (ligantes adequados incluem, por
10 exemplo, qualquer uma das SEQ ID NOs:65-88, 216-221 ou 397) e Exendina é um peptídeo Exendina conforme aqui descrito.

10. Plectasina

Em outro aspecto, a presente invenção descreve moléculas de fusão de SABA e Plectasina. Plectasina é um peptídeo antimicrobiano bactericida novo isolado de um fungo, o ascomicete saprofítico *Pseudoplectania nigrella*. *In vitro*, plectasina pode matar *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, incluindo várias linhagens resistentes a antibióticos convencionais, rapidamente em taxas comparáveis a ambas a vancomicina e penicilina, mas sem efeito citotóxico sobre células de mamífero. *In vivo*, a
15 plectasina também mostra toxidez extremamente baixa em camundongos e pode curar a peritonite e pneumonia causadas por *S. pneumoniae* tão eficazmente quanto vancomicina e penicilina. Vide, por exemplo, Mygind, P.H. e outros, "Plectasin is a peptide antibiotic with therapeutic potential from a saprophytic fungus", *Nature* 437:975-980 (2005); Brinch, K. S. e outros,
20 "Plectasin shows intracellular activity against *Staphylococcus aureus* in human THP-1 monocytes and in the mouse peritonitis model", *Antimicrob. Agents Chemother* 53:4801-4808 (2009); 3. Hara, S. e outros, "Plectasin has antibacterial activity and no effect on cell viability of IL-8 production", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 374:709-713 (2008); e Ostergaard, C. e ou-
25 tros, "High cerebrospinal fluid (CSF) penetration and potent bactericidal acti-
30 -

Dadas essas características, a plectasina é um candidato atraente para servir como um produto antibiótico prospectivo. Vide, por exemplo, Xiao-Lan, J. e outros, "High-Level Expression of the Antimicrobial Peptide Plectasin in *Escherichia coli*", *Curr. Microbiol.* 61:197-202 (2010). Desta maneira, os polipeptídeos de fusão SABA-plectasina descritos aqui podem ser usados como agentes antibacterianos.

Em um aspecto, o pedido provê Plectasina fundida a um $^{10}\text{Fn3}$ de ligação à albumina do soro (isto é, SABA) e usos de tais fusões, referidas aqui genericamente como fusões SABA-Plectasina. As fusões SABA-Plectasina referem-se a fusões tendo várias disposições incluindo, por exemplo, SABA-Plectasina e Plectasina-SABA. Certos construtos de fusão SABA-Plectasina exemplares são mostrados na Tabela 2. Deve ser compreendido, no entanto, que Plectasina conforme aqui descrito inclui variantes de Plectasina, truncados e quaisquer formas modificadas que retenham a atividade funcional da Plectasina. Isto é, Plectasina conforme aqui descrito também inclui formas modificadas, incluindo fragmentos bem como variantes onde certos aminoácidos foram deletados ou substituídos, e modificações onde um ou mais aminoácidos foram mudados para um aminoácido modificado, ou um aminoácido de ocorrência natural, e modificações tais como glicosilações contanto que a forma modificada retenha a atividade biológica de Plectasina. Uma sequência de Plectasina exemplar é apresentada na Tabela 2 como SEQ ID NO:237.

Em modalidades exemplares, o presente pedido provê uma fusão SABA-Plectasina, onde a porção Plectasina compreende SEQ ID NO:237 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com a SEQ ID NO:237. Em certas modalidades, a fusão SABA-Plectasina compreende uma sequência de qualquer uma das SEQ ID NOs:238-239 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:238-239.

Plectasina-X₁-SABA, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais) X₁ é um ligante de polipeptídeo (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer uma das SEQ ID NOs:65-88, 216-221 ou 397) e Plectasina é um peptídeo Plectasina conforme aqui descrito.

11. Progranulina (PRGN) e Atstrrina

Em outro aspecto, a presente invenção descreve moléculas de fusão SABA e Progranulina ou SABA e Atstrrina. Progranulina e Atstrrina, uma proteína engenheirada compreendendo 3 fragmentos de Progranulina, são ligantes de receptor de fator de necrose de tumor (TNF) (*Tumor Necrosis Factor*) que antagonizam sinalização de TNF. Progranulina e Atstrrina previnem inflamação em modelos de artrite de camundongo. Vide, por exemplo, Tang, W. e outros, "The Growth Factor Progranulin Binds to TNF Receptors and Is Therapeutic Against Inflammatory Arthritis in Mice", *Science, ScienceExpress*, 10 de março de 2011, Supplementary Material. Fusões SABA de qualquer proteína podem ser terapêuticos potenciais para doenças mediadas por TNF α .

Em um aspecto, o presente pedido provê Progranulina e Atstrrina fundidas a um ¹⁰Fn3 de ligação à albumina do soro (isto é, SABA) e usos de tais fusões, referidas aqui genericamente com fusões SABA-PRGN ou SABA-Atstrrina. As fusões SABA-PRGN ou SABA-Atstrrina referem-se a fusões tendo várias disposições incluindo, por exemplo, SABA-PRGN, PRGN-SABA, SABA-Atstrrina e Atstrrina-SABA. Certos construtos de fusão SABA-PRGN e SABA-Atstrrina são mostrados na Tabela 2. Deve ser compreendido, no entanto, que Progranulina e Atstrrina conforme aqui descrito incluem variantes de Progranulina e Atstrrina, truncados e quaisquer formas modificadas que retenham a atividade funcional de Progranulina ou Atstrrina. Isto é, Progranulina e Atstrrina conforme aqui descrito também incluem formas modificadas, incluindo fragmentos bem como variantes onde certos aminoácidos foram deletados ou substituídos, e modificações onde um ou mais a-

tanto que a forma modificada retenha a atividade biológica de Progranulina e Atstrrina. Sequências de Progranulina exemplares são apresentadas na Tabela 2 como SEQ ID NOs:240-241 e uma sequência de Atstrrina exemplar é apresentada na Tabela 2 como SEQ ID NO:242.

5 Em modalidades exemplares, o presente pedido provê uma fusão SABA-PRGN, onde a porção PRGN compreende uma sequência de qualquer uma de SEQ ID NO:240-241 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:243-246.

10 Em certas modalidades, o pedido provê uma fusão SABA-PRGN que pode ser representada pela fórmula: SABA-X₁-PRGN ou PRGN-X₁-SABA, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X₁ é um ligante de polipeptídeo (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer uma das

15 SEQ ID NOs:65-88, 216-221 ou 397) e PRGN é um peptídeo Progranulina conforme aqui descrito.

 Em modalidades exemplares, o pedido provê uma fusão de SABA-Atstrrina, onde a porção Atstrrina compreende SEQ ID NO:242 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com a SEQ ID NO:242. Em certas modalidades, a fusão SABA-Atstrrina compreende uma sequência de qualquer uma das SEQ

20 ID NOs:247-250 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:247-250.

25 Em certas modalidades, o presente pedido provê uma fusão SABA-Atstrrina que pode ser representada pela fórmula: SABA-X₁-Atstrrina ou Atstrrina-X₁-SABA, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X₁ é um ligante de polipeptídeo (ligantes adequados incluem, por exemplo, qual-

30 quer uma das SEQ ID NOs:65-88, 216-221 ou 397) e Atstrrina é um peptí-

Em certos aspectos, a presente invenção descreve moléculas de fusão de SABA e Osteocalcina. A osteocalcina (OCN, também conhecida como *Bone Gla Protein* ou BGP) é uma proteína de 49 aminoácidos produzida por osteoblastos, e secretada na corrente sanguínea e matriz óssea. Níveis de OCN no plasma são submetidos a variações biológicas incluindo ciclo diurno, estação, gênero, idade e ciclo menstrual. OCN existe como formas carboxiladas, não carboxiladas e subcarboxiladas, as formas não carboxiladas e subcarboxiladas estão envolvidas na regulação de metabolismo de energia através da estimulação de secreção de insulina, proliferação de célula β -pancreática e aumento da sensibilidade à insulina que é parcialmente mediada por adiponectina. A insulina promove remodelagem óssea e sua sinalização em osteoblastos aumenta a liberação de OCN não carboxilada e/ou subcarboxilado na circulação, o que por sua vez melhora o manuseamento da glicose. Desta maneira, os polipeptídeos de fusão SABA-OCN descritos aqui podem ser usados no tratamento de distúrbios relacionados com insulina, incluindo a desregulação de utilização de oxigênio, adipogênese, glicogênese, lipogênese, absorção de glicose, síntese de proteína, termogênese e manutenção da taxa metabólica basal. Este mau funcionamento resulta em doenças e/ou distúrbios que incluem, mas não estão limitados a, hiperinsulinemia, resistência à insulina, deficiência de insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipercetonemia, diabetes mellitus e nefropatia diabética.

Em um aspecto, o presente pedido provê OCN fundida a um $^{10}\text{Fn3}$ de ligação à albumina do soro (isto é, SABA) e usos de tais fusões, referidas aqui genericamente como fusões SABA-OCN. As fusões SABA-OCN referem-se a fusões tendo várias disposições incluindo, por exemplo, SABA-OCN e OCN-SABA. Certos construtos de fusão SABA-OCN exemplares são mostrados na Tabela 2. Deve ser compreendido, no entanto, que OCN conforme aqui descrito inclui variantes de OCN, truncados e quaisquer formas modificadas que retenham a atividade funcional de OCN. Isto é, OCN

substituídos, e modificações onde um ou mais aminoácidos foram mudados para um aminoácido modificado, ou um aminoácido de ocorrência não natural, e modificações tais como glicosilações contanto que a forma modificada retenha a atividade biológica de OCN. Sequências de OCN exemplares são
5 apresentadas na Tabela 2 como SEQ ID NOs:365-378.

Em modalidades exemplares, o presente pedido provê uma fusão SABA-OCN, onde a porção OCN compreende uma sequência de qualquer uma das SEQ ID NOs:365-378 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com
10 qualquer uma das SEQ ID NOs:365-378. Em certas modalidades, a fusão SABA-OCN compreende uma sequência de qualquer uma das SEQ ID NOs:379-396 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:379-396.

15 Em certas modalidades, o pedido provê uma fusão SABA-OCN que pode ser representada pela fórmula: SAB- X_1 -OCN ou OCN- X_1 -SABA, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X_1 é um polipeptídeo ligante (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer uma das SEQ ID
20 NOs:65, 88- 216-221 ou 397) e OCN é um peptídeo OCN conforme aqui descrito.

Em certas modalidades, o pedido provê uma fusão SABA-OCN que pode ser representada pela fórmula: SABA- X_1 -Cys- X_2 -OCN ou OCN- X_1 -Cys- X_2 -SABA, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme descrito aqui
25 (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X_1 é um ligante de polipeptídeo opcional (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer uma das SEQ ID Nos:65-88, 216-221 ou 397), Cys é um resíduo cisteína, X_2 é um espaçador quimicamente derivado (exemplos de espaçadores são mostrados na Tabela 1), e OCN é um peptídeo OCN conforme aqui des-
30 crito. Em modalidades exemplares, o espaçador quimicamente derivado con-

SABA ao Cys C-terminal do peptídeo OCN, através de adição Michael conforme descrito adicionalmente aqui.

13. Interferon Lambda (IFN λ)

Em outro aspecto, a presente invenção descreve moléculas de fusão de SABA e interferon-lambda (IFN- λ). Interferons humanos (IFNs) são classificados em três tipos principais: Tipo I, Tipo II e Tipo III. IFNs Tipo I são expressos como uma primeira linha de defesa contra infecções virais. O papel principal de IFN Tipo I é limitar espalhamento viral durante os primeiros dias de uma infecção viral permitindo tempo suficiente para geração de uma resposta imune adaptativa forte contra a infecção. IFNs Tipo II e Tipo III mostram algumas das propriedades antivirais de IFNs tipo I.

IFN- λ é um IFN Tipo III. Humanos codificam três moléculas de IFN- λ : IFN- λ 1 (IL-29), IFN- λ 2 (IL-28A) e IFN- λ 3 (IL-28B). Conforme descrito na US 7.135.170, IL-28 e IL-29 foram mostrados ser úteis no tratamento de infecção por vírus da hepatite. Importante, IL-28 e IL-29 foram mostradas possuir essas atividades antivirais sem algumas das toxidez associadas com o uso de outras terapias de IFN anteriormente conhecidas. Uma das toxidez relacionadas à terapia com IFN tipo I é mielossupressão. Isto é devido à supressão de IFN tipo I de células progenitoras da medula óssea. Devido ao fato de IL-29 não suprimir significativamente expansão de célula da medula óssea ou proliferação de célula B como visto com tratamento com IFN Tipo 1, IL-29 terá menos toxidez associada com tratamento. Resultados similares seriam esperados com IL-28A e IL-28B.

Desta maneira, usos exemplares para os polipeptídeos de fusão SABA-IFN- λ descritos aqui incluem o tratamento de um indivíduo com uma infecção viral, incluindo, por exemplo, infecções virais tais como hepatite A, hepatite B, hepatite C e hepatite D. Os polipeptídeos de fusão SABA-IFN- λ descritos aqui podem ser também usados como um agente antiviral para tratar infecções virais associadas com vírus sincicial respiratório, vírus do herpes, vírus Epstein-Barr, vírus influenza, adenovírus, vírus parainfluenza,

polio. Os polipeptídeos de fusão SABA-IFN- λ descritos aqui podem ser usados para tratar indivíduos tendo uma infecção viral ou crônica ou aguda.

Em certas modalidades, as fusões SABA-IFN λ descritas aqui podem prover benefícios com relação a polipeptídeos IFN λ fundidos a outras porções farmacocinéticas, tais como, por exemplo, PEG. Em particular, as fusões SABA-IFN λ providas aqui podem prover um aperfeiçoamento significativo na meia-vida no soro da molécula de IFN- λ comparado com conjugados PEG-IFN λ . Tais aumentos em meia-vida podem permitir um regime de dosagem com uma frequência menor, por exemplo, uma fusão SABA-IFN λ pode permitir dosagem uma vez por mês comparado com dosagem mais frequente, tal como dosagem uma vez por semana, com outros agentes terapêuticos IFN λ tais como conjugados PEG-IFN λ .

Em um aspecto, o pedido provê IFN λ fundido a um ¹⁰F_n3 de ligação à albumina do soro (isto é, SABA) e usos de tais fusões, referidas aqui geralmente como fusões SABA-IFN λ . As fusões SABA-IFN λ referem-se a fusões tendo várias disposições incluindo, por exemplo, SABA-IFN λ e IFN λ -SABA. Certos construtos de fusão SABA-IFN λ são mostrados na Tabela 2. Deve ser compreendido, no entanto, que IFN λ conforme aqui descrito inclui variantes de IFN λ , truncados e quaisquer formas modificadas que retenham a atividade funcional de IFN λ . Isto é, IFN λ conforme aqui descrito também inclui formas modificadas, incluindo fragmentos bem como variantes onde certos aminoácidos foram deletados ou substituídos, e modificações onde um ou mais aminoácidos foram mudados para um aminoácido modificado, ou um aminoácido de ocorrência não natural, e modificações tais como poliglicosilações contanto que a forma modificada retenha a atividade biológica de IFN λ . Sequências de IFN λ exemplares são apresentadas na Tabela 2 como SEQ ID NOs:251-257.

Em modalidades exemplares, o pedido provê uma fusão SABA-IFN λ , onde a porção IFN λ compreende uma sequência de qualquer uma das SEQ ID NOs:251-257 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%,

ende uma sequência de qualquer uma das SEQ ID NOs:258-285 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:258-285.

Em certas modalidades, o pedido provê uma fusão SABA-IFN λ que pode ser representada pela fórmula: SABA-X₁-IFN λ ou IFN λ -X₁-SABA, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X₁ é um ligante de polipeptídeo (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer uma das SEQ ID NOs:65-88, 216-221 ou 397) e IFN λ é um peptídeo IFN λ conforme aqui descrito.

14. Apelina

Em outro aspecto, o pedido provê moléculas de fusão de SABA e Apelina. A Apelina é o ligante endógeno para o receptor acoplado à proteína G, APJ. O gene da Apelina codifica uma preproteína de 77 aminoácidos que é clivada por fragmentos ativos mais curtos. O peptídeo maduro de comprimento integral é apelina-36, mas apelina-17 e apelina-13 são também ativas (M., Kleinz e outros, *Pharmacol. Ther.* 107:198-211 (2005)). A Apelina é amplamente expressa no sistema nervoso central e tecidos periféricos, e a expressão celular inclui células endoteliais e adipócitos (*Supra*). A Apelina foi mostrada produzir vasodilatação e melhorar os perfis hemodinâmico e cardíacos de pacientes com falência cardíaca, bem como prevenir aterosclerose em modelos pré-clínicos (AG Japp. e outros, *Circ.* 121: 1818-1827 (2010); e H.Y. Chun e outros, *J. Clin. Invest.* 118: 3343-3354 (2008)). Ainda, administração de apelina está associada com melhora em sensibilidade à insulina em modelos de diabetes pré-clínicos (C. Dray e outros, *Cell Metabolism* 8: 437-445 (2008)). Desta maneira, usos exemplares para os polipeptídeos de fusão SABA-Apelina descritos aqui podem incluir o tratamento de diabetes, obesidade, distúrbios alimentares, síndrome de resistência à insulina e doença cardiovascular (por exemplo, falência cardíaca, aterosclerose e hipertensão).

aqui geralmente como fusões SABA-APLN. As fusões SABA-APLN referem-se a fusões tendo várias disposições incluindo, por exemplo, SABA-APLN e APLN-SABA. Certos construtos de fusão SABA-APLN exemplares são mostrados na Tabela 2. Deve ser compreendido, no entanto, que Apelina conforme aqui descrito inclui variantes de Apelina, truncados e quaisquer formas modificadas que retenham a atividade funcional da apelina. Isto é, Apelina conforme aqui descrito também inclui formas modificadas, incluindo fragmentos bem como variantes onde certos aminoácidos foram deletados ou substituídos, e modificações onde um ou mais aminoácidos foram mudados para um aminoácido modificado, ou um aminoácido de ocorrência não natural, e modificações tais como glicosilação de maneira que a forma modificada retenha a atividade biológica de Apelina. Sequências de Apelina exemplares são apresentadas na Tabela 2 como SEQ ID NOs:419-423.

Em modalidades exemplares, o pedido provê uma fusão SABA-APLN, onde a porção Apelina compreende uma sequência de qualquer uma das SEQ ID NOs:419-423 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:419-423. Em certas modalidades, a fusão SABA-APLN compreende uma sequência de qualquer uma das SEQ ID NOs:424-430 ou uma sequência tendo pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:424-430.

Em certas modalidades, o pedido provê uma fusão SABA-APLN que pode ser representada pela fórmula: SABA- X_1 -APLN ou APLN- X_1 -SABA, onde SABA é um polipeptídeo SABA conforme aqui descrito (incluindo quaisquer extensões N-terminais e/ou C-terminais), X_1 é um ligante de polipeptídeo (ligantes adequados incluem, por exemplo, qualquer uma das SEQ ID NOs:65-88, 216-221 ou 397) e APLN é um peptídeo APLN conforme aqui descrito.

15. Outras Adnectins®

Em certos aspectos, o pedido provê SABA fundida a um domínio

de configuração SABA-¹⁰F_n3 ou ¹⁰F_n3-SABA. Em outros aspectos, o pedido provê SABA fundida a dois ou mais domínios ¹⁰F_n3 desta maneira formando um multímero. Por exemplo, em uma modalidade, o pedido provê SABA fundida a dois domínios ¹⁰F_n3, ¹⁰F_n3_a e ¹⁰F_n3_b, onde cada ¹⁰F_n3_a e ¹⁰F_n3_b se
 5 liga a uma molécula-alvo diferente, e nenhuma se liga à albumina do soro (por exemplo, HSA). A configuração do trimero de Adnectin® resultante pode ser: SABA-¹⁰F_n3_a-¹⁰F_n3_b, ¹⁰F_n3_a-SABA-¹⁰F_n3_b ou ¹⁰F_n3_a-¹⁰F_n3_b-SABA.

Em modalidades exemplares, a SABA é fundida a um domínio ¹⁰F_n3 compreendendo qualquer uma das SEQ ID NOs:1-3 ou uma sequência tendo pelo menos 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%,
 10 97%, 98% ou 99% de identidade com qualquer uma das SEQ ID NOs:1-3, onde as alças BC, DE e FG foram modificadas com relação às sequências das alças BC, DE e FG do tipo selvagem, respectivamente, e onde o domínio ¹⁰F_n3 se liga a um alvo (outra que não integrina) com uma K_D de menos
 15 do que 500 µM. O domínio ¹⁰F_n3 pode compreender ainda uma extensão N-terminal e/ou C-terminal conforme aqui descrito. Em certas modalidades, o domínio ¹⁰F_n3 se liga a um alvo que é uma porção terapêutica conforme aqui descrito. Em modalidades exemplares, em uma fusão compreendendo um domínio ¹⁰F_n3 adicional, o domínio ¹⁰F_n3 se liga a VEGFR2, TNFα,
 20 IGF1R ou EGFR. Em modalidades exemplares, em uma fusão compreendendo dois domínios ¹⁰F_n3 adicionais, os domínios ¹⁰F_n3 se ligam a VEGFR2 e IGF1R ou EGFR e IGF1R.

Conjugação/Ligantes

Fusões de SABA podem ser covalentemente ou não covalentemente ligadas. Em algumas modalidades, uma ¹⁰F_n3 de ligação à albumina
 25 do soro pode ser diretamente ou indiretamente ligada a uma molécula heteróloga através de um ligante de polipeptídeo. Ligantes adequados para união de uma SABA a uma proteína de interesse são aqueles que permitem que domínios separados dobrem independentemente um do outro formando
 30 uma estrutura tridimensional que não rompe a funcionalidade de nenhum

A invenção provê vários ligantes adequados, incluindo ligante à base de glicina-serina, ligantes à base de glicina-prolina, bem como o ligante tendo a sequência de aminoácido PSTSTST (SEQ ID NO:85). Em algumas modalidades, o ligante é um ligante à base de glicina-serina. Esses ligantes compreendem resíduos de glicina e serina e podem estar entre 8 e 50, 10 e 30 e 10 e 20 aminoácidos de comprimento. Exemplos incluem ligantes tendo uma sequência de aminoácido (GS)⁷ (SEQ ID NO:72), G(GS)₆ (SEQ ID NO:67) e G(GS)₇G (SEQ ID NO:69). Outros ligantes contêm ácido glutâmico e incluem, por exemplo, (GSE)₅ (SEQ ID NO:74) e GGSE GGSE (SEQ ID NO:78). Outros ligantes de glicina-serina exemplares incluem (GS)₄ (SEQ ID NO:71), (GGGGS)₇ (SEQ ID NO:80), (GGGGS)₅ (SEQ ID NO:81) e (GGGGS)₃G (SEQ ID NO:81). Em algumas modalidades, o ligante é um ligante à base de glicina-prolina. Esses ligantes compreendem resíduos glicina e prolina e podem estar entre 3 e 30, 10 e 30 e 3 e 20 aminoácidos de comprimento. Exemplos incluem ligantes tendo uma sequência de aminoácido (GP)₃G (SEQ ID NO:83), (GP)₅G (SEQ ID NO:84) e GPG. Em outras modalidades, o ligante pode ser um ligante à base de prolina-alanina tendo entre 3 e 30, 10 e 30 e 3 e 20 aminoácidos de comprimento. Exemplos de ligantes à base de prolina alanina incluem, por exemplo, (PA)₃ (SEQ ID NO:86), (PA)₆ (SEQ ID NO:87) e (PA)₉ (SEQ ID NO:88). É compreendido que o comprimento do ligante e a composição do aminoácido ótimos podem ser determinados através de experimentação de rotina através de métodos bem conhecidos na técnica.

Em algumas modalidades, as fusões descritas aqui são ligadas à SABA através de um ligante de polipeptídeo tendo um sítio de protease que é clivável por uma protease no sangue ou tecido alvo. Tais modalidades podem ser usadas para liberar uma proteína terapêutica para propriedades de aplicação ou terapêuticas melhores e produção mais eficiente.

Ligantes ou espaçadores adicionais podem ser introduzidos no terminal C de um domínio Fn3 entre o domínio FN3 e o ligante de polipeptí-

Em algumas modalidades, uma porção terapêutica pode ser diretamente ou indiretamente ligada a uma SABA através de um ligante polimérico. Ligantes poliméricos podem ser usados para otimamente variar a distância entre cada componente da fusão para criar uma fusão de proteína com uma ou mais das características que seguem: 1) impedimento estérico reduzido ou aumentado de ligação de um ou mais domínios de proteína quando ligando a uma proteína de interesse, 2) estabilidade ou solubilidade de proteína aumentada, 3) agregamento de proteína menor e 4) avidéz ou atividade geral da proteína aumentada.

Em algumas modalidades, uma porção terapêutica é ligada a uma SABA através de um polímero biocompatível tal como um açúcar polimérico. O açúcar polimérico pode incluir um sítio de clivagem enzimática que é clivável por uma enzima no sangue ou tecido alvo. Tais modalidades podem ser usadas para liberar uma proteína terapêutica para propriedades de aplicação ou terapêuticas melhores ou produção mais eficiente.

Fusões de SABA-Neuropeptídeo

Em certas modalidades, o pedido provê fusões SABA-neuropeptídeo. Neuropeptídeos exemplares incluem, por exemplo, Amilina, PYY e PP. As fusões de SABA-neuropeptídeo podem ser construídas como fusões de polipeptídeo ou como conjugados ligados através de um espaçador quimicamente derivado. Em uma modalidade, uma fusão de SABA-neuropeptídeo é uma fusão de polipeptídeo compreendendo uma SABA, um ligante de aminoácido e um neuropeptídeo. Uma vez que muitos neuropeptídeos são amidados no terminal C, uma disposição exemplar de uma proteína de fusão é do terminal N para o terminal C, uma SABA, um ligante de aminoácido e um neuropeptídeo. Em outra modalidade, uma fusão de SABA-neuropeptídeo contém um espaçador quimicamente derivado que liga a SABA ao neuropeptídeo. Disposições exemplares de conjugados de SABA-neuropeptídeo são como segue: (1) SABA-neuropeptídeo clinicamente derivado ou (2) SABA-ligante de aminoácido-neuropeptídeo espaçador quimi-

mamífero conforme descrito adicionalmente aqui. Os componentes de peptídeo de uma fusão SABA-neuropeptídeo ligada por um espaçador quimicamente derivado podem ser produzidos ou por células hospedeiro ou por síntese química ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade exemplar, uma fusão SABA-neuropeptídeo ligada por um espaçador quimicamente derivado é montada a partir de uma SABA produzida em células hospedeiro (tal como *E. coli*) e um neuropeptídeo produzido através de síntese química. Detalhes adicionais sobre a produção das fusões de SABA-neuropeptídeo são descritos abaixo e nos Exemplos.

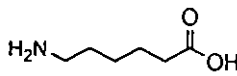
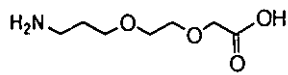
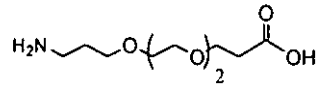
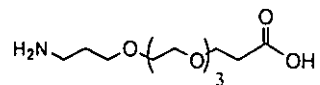
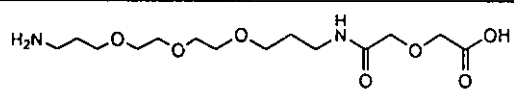
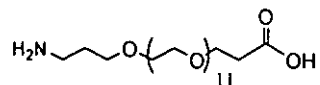
10 Muitos neuropeptídeos contêm um grupo α -amida C-terminal que é importante para sua atividade biológica. Por exemplo, peptídeos Amilina, PYY e PP todos têm amidações C-terminais. Em células de mamífero, a α -amidação pode ser processada por monooxigenase de α -amidação de peptidil-glicina (PAM) (*Peptidyl-Glycine α -Amidating Monooxygenase*), uma
15 enzima bifuncional que catalisa a conversão de substratos de peptidil-glicina em produtos α -amidados.

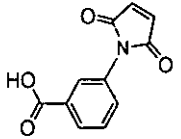
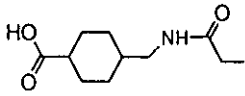
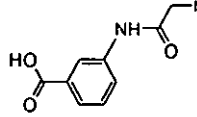
 Há várias técnicas para produção de peptídeos C-terminalmente amidados. Por exemplo, precursores de peptídeo (com uma -glicina ou -glicina-lisina-arginina C-terminal ou outra extensão) podem ser processados
20 *in vitro* por uma enzima PAM purificada. PAM e métodos para uso de PAM para produzir peptídeos C-terminalmente amidados são conhecidos daqueles de habilidade na técnica. Vide, por exemplo, US 4.708.934, US 5.789.234 e US 6.319.685. Amidação C-terminal pode ser também realizada em sistemas de expressão de mamífero que expressam PAM endógena. A
25 proteína de fusão pode ser expressa como uma molécula precursora prolongada por uma sequência de -glicina ou glicina-lisina-arginina. Quando expressa como uma proteína secretora em células eucarióticas (por exemplo, CHO, NIH 3T3 e BHK), a proteína pode ser clivada pela enzima PAM endógena e resulta nas carboxiamidas C-terminais. Vide, por exemplo, *Endocrinology* (1991) V129:553-555 (1991); e *Molecular and Cellular Endocrinology*
30

por exemplo, *Chinese Journal of Biotechnology* (2002) v18:20-24 (2002).

- Em adição à conversão enzimática de PAM *in vitro* de COOH em CONH₂, terminais carboxamida em proteínas de interesse podem ser criados usando síntese Merrifield. Síntese Merrifield permite que uma porção
- 5 Maleimida seja ligada aos terminais N do peptídeo durante o processo de síntese Merrifield. A porção maleimida permite a criação de conjugados entre duas sequências de aminoácido (incluindo, por exemplo, uma SABA e um neuropeptídeo carbóxi amidado) usando uma variedade de porções não
- 10 aminoácido posta entre os dois domínios de polipeptídeo que podem servir como um espaçador. Exemplos de porções não aminoácido adequadas que podem ser usadas como espaçadores são mostrados abaixo na Tabela 1. Benefícios da reação de conjugação de maleimida são que ela pode ser prontamente realizada em proteínas, ela oferece altos rendimentos sob condições suaves que são favoráveis a moléculas de proteína, e é altamente
- 15 específica com poucos subprodutos.

Tabela 1. Ligantes/Espaçador Exemplares para Conjugação de uma Molécula de SABA a Peptídeos Tendo uma Porção Maleimida no Terminal N

	Ligante/Espaçador	Estrutura ou Sequência
1	Ácido 6-aminoexanoico (Ahx)	
2	(GS) ₅	Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser
3	PEG(9-átomos)	
4	PEG(13-átomos)	
5	PEG(16-átomos)	
6	PEG(20-átomos)	
7	PEG(40-átomos)	
8	Ácido 4-(N-maleimidometil)-	

	Ligante/Espaçador	Estrutura ou Sequência
9	Ácido 3-maleimidobenzoico (MB)	
10	Ácido 4-((iodoacetil)aminometil)cicloexano-1-carboxílico (IAC)	
11	Ácido 3-(iodoacetil)aminobenzoico (IAB)	

- Em algumas modalidades, um peptídeo sintético C-terminalmente amidado descrito aqui pode ser conjugado com uma SABA contendo um resíduo Cys C-terminal em solução através de adição Michael de um grupo sulfidríla do Cys C-terminal da SABA a um derivado maleimido do peptídeo, com o grupo maleimido tipicamente no terminal N do peptídeo, para dar uma ligação tioéter estável. A mesma conjugação pode ser obtida através de alquilação da sulfidríla Cys da SABA com um derivado haloalquila do peptídeo, tal como um grupo bromo- ou iodo-metila introduzido no peptídeo através de acilação usando ácido bromo ou iodo-acético. Aqueles treinados na técnica vão reconhecer que este tipo de conjugação peptídeo-proteína pode ser obtido usando vários métodos diferentes tais como, por exemplo, procedimentos de bioconjugação tais como aqueles descritos em G. T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques", Academic Press, San Diego, CA, 1996.
- Em outra modalidade, um ligante ou espaçador neutro é posto entre o grupo reativo tiol no peptídeo e a sequência de peptídeo nativa ou modificada. O ligante ou espaçador pode prover impedimento estérico reduzido e facilita a ligação do peptídeo ao seu receptor cognato ou contraparte de proteína. Ligantes adequados incluem, mas não estão limitados a, aqueles ligantes descritos na Tabela 1. Os ligantes 8-11 são mostrados com os grupos Maleimido ou Iodoacetila tiol-reativos e podem ser acoplados ao pep-

Os peptídeos e análogos de peptídeo descritos aqui podem ser produzidos através de síntese química usando várias técnicas de fase sólida tais como aquelas descritas em G. Barany e R.B. Merrifield, "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology"; Volume 2, "Special Methods in Peptide Synthesis, Part A", pp. 3-284, E. Gross e J. Meienhofer, Eds., Academic Press, Nova York, 1980; ou em W. C. Chan e P. D. White, "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis – A Practical Approach", Oxford University Press, Oxford, UK, 2000. Uma estratégia exemplar para síntese de peptídeo é baseada no grupo Fmoc (9-Fluorenilmetilmetiloxycarbonila) para proteção temporária do grupo α -amino, em combinação com o grupo terc-butila para proteção temporária das cadeias laterais de aminoácido (vide, por exemplo, E. Atherton e R. C. Sheppard, "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group" em "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology"; Volume 9 "Special Methods in Peptide Synthesis, Part C", pp. 1-38, S. Udenfriend and J. Meienhofer, Eds., Academic Press, San Diego, 1987.

Peptídeos podem ser sintetizados de uma maneira em etapas em um apoio de polímero insolúvel (também referido como "resina") partindo do terminal Carbóxi do peptídeo. Uma síntese é iniciada anexando o aminoácido C-terminal do peptídeo à resina através de formação de uma ligação amida ou éster. Isto permite a eventual liberação do peptídeo resultante como uma amida ou ácido carboxílico C-terminal, respectivamente.

O aminoácido C-terminal e todos os outros aminoácidos usados na síntese preferivelmente têm seus grupos α -amino e funcionalidades de cadeia lateral (se presentes) diferentemente protegidos de maneira que o grupo de proteção α -amino pode ser seletivamente removido durante a síntese. O acoplamento de um aminoácido é realizado através de ativação de seu grupo carboxila como um éster ativo e sua reação com o grupo α -amino desbloqueado do aminoácido N-terminal anexado à resina. O ciclo de desproteção e acoplamento do grupo α -amino é repetido até que toda a sequência de peptídeo seja montada. O peptídeo é então liberado da resina

terais. O peptídeo resultante pode ser purificado através de HPLC preparativa de fase reversa.

A síntese das resinas peptídica usadas como precursores para os peptídeos finais pode utilizar resinas de polímero de poliestireno reticulado comercialmente disponíveis (Novabiochem, San Diego, CA) ou resinas de polímero de PEG ChemMatrix (PCAS BioMatrix, Quebec City, Canadá). Apoios sólidos preferidos incluem, por exemplo, resina 4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetil-p-metil benzidrilamina (resina de MBHA amida Rink); resina 9-Fmoc-amino-xanteno-3-iloxi-Merrifield (resina de amida Sieber); resina de 4-(9-Fmoc)aminometil-3,5-dimetoxifenoxi)valeril-aminometil-Merrifield (resina PAL), para carboxamidas C-terminais, e as resinas à base de PEG ChemMatrix correspondentes. Acoplamento dos primeiros aminoácidos e subsequentes pode ser realizado usando ésteres ativos HOBt ou 6-Cl-HOBt produzidos de DIC/HOBt, HBTU/HOBt ou de DIC/6-Cl-HOBt ou HCTU/6-Cl-HOBt, respectivamente.

A síntese dos peptídeos e análogos de peptídeo descritos aqui pode ser realizada usando um sintetizador de peptídeo automático, tal como sintetizador de peptídeo de micro-ondas Liberty (CEM Corp., Matthews, North Carolina). A síntese de peptídeo de fase sólida em etapas pode ser realizada usando a estratégia de proteção de Fmoc/t-butila descrita nos Exemplos. Em algumas modalidades, os derivados de aminoácido Fmoc mostrados na figura 21 podem ser usados.

No caso de derivados de Amilina, a ligação dissulfeto entre os resíduos Cys protegidos por AcM (por exemplo, Cys^{2,7} ou Cys^{1,7}) pode ser realizada através de oxidação mediada por iodo na resina (Chan e White, 2000). Os precursores de resina peptídica para seus respectivos peptídeos podem ser clivados e desprotegidos usando qualquer procedimento padrão (vide, por exemplo, D. S. King e outros, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36: 255-266 (1990)). Em algumas modalidades, TFA é usado na presença de água, TIS e fenol como sequestrantes. Tipicamente, a resina peptídica é agitada

resina usada é então filtrada e a solução de TFA é concentrada ou seca sob pressão reduzida. O peptídeo bruto resultante pode ou ser precipitado e lavado com Et₂O ou redissolvido diretamente em DMSO, DMF ou AcCN aquoso 50% para purificação através de HPLC preparativa.

5 Peptídeos com a pureza desejada podem ser obtidos através de purificação usando HPLC preparativa, por exemplo, em um cromatógrafo líquido Shimadzu Modelo LC-8A. Por exemplo, a solução de peptídeo bruto pode ser injetada em uma coluna Phenomenex Luna C18 (5 µm, 21,2 x 250 mm) e eluída com um gradiente linear de MeCN em água, ambos tamponados com TFA 0,1%, usando uma taxa de fluxo de 14-20 mL/min com monitoramento de efluente através de absorbância de UV a 220 nm. As estruturas dos peptídeos purificados podem ser confirmadas através de análise LCMS de eletropulverização. Por exemplo, amostras de peptídeo podem ser analisadas através de LC/MS em um espectrômetro de massa de quatro pólos
10 único Waters ZQ 2000 (Milford, MA) em interface com um cromatógrafo líquido de alto desempenho Waters Acquity (UPLC) (Ultra Performance Liquid Chromatograph). Separações cromatográficas podem ser obtidas empregando uma coluna Acquity BEH300 C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm, 300 Å (Waters, Milford, MA) com eluição de gradiente a 0,8 mL/min. A temperatura da
15 coluna pode ser 50° C. A Fase móvel A pode ser 98:2 água:acetonitrila com TFA 0,05% e a fase móvel B pode ser acetonitrila com TFA 0,04%. Um gradiente linear pode ser formado de 2% a 80% de fase móvel B durante 1, 2 ou 5 minutos. Uma injeção de 2 µL pode ser usada e dados de MS ESI podem ser adquiridos de *m/z* 500 a *m/z* 1500 ou de *m/z* 1000 a *m/z* 2000. O instru-
20 mento pode ser operado em resolução unitária.
25

Desimunização de polipeptídeos de ligação

As sequências de aminoácido de ligantes de albumina do soro e suas fusões podem ser alteradas para eliminar um ou mais epítomos de célula B ou T. Uma proteína, incluindo as fusões SABA descritas aqui, pode ser
30 desimmunizada para torná-la não imunogênica, ou menos imunogênica, para

daqueles de habilidade na técnica pode ser empregada, vide, por exemplo, WO00/34317, cujo relatório descritivo é aqui incorporado em sua totalidade.

Em uma modalidade, as sequências dos ligantes de albumina do soro e suas fusões podem ser analisadas quanto à presença de motivos de
5 ligação classe II de MHC. Por exemplo, uma comparação pode ser feita com bancos de dados de motivos de ligação de MHC tal como, por exemplo, através de pesquisa no banco de dados "motivos" na *worldwide web* no site wehil.wehi.edu.au. Alternativamente, peptídeos de ligação de classe II de MHC podem ser identificados usando métodos de *threading* computacionais
10 tais como aqueles desenvolvidos por Altuvia e outros, *Mol. Biol.* 249, 244-250 (1995)) onde peptídeos de sobreposição consecutivos do polipeptídeo são testados quanto às suas energias de ligação a proteínas de classe II de MHC. Algoritmos de previsão de ligação computacionais incluem iTope®, Tepitope, SYFPEITHI, EpiMatrix (EpiVax) e MHCpred. A fim de auxiliar na
15 identificação de peptídeos de ligação de classe II de MHC, características de sequência associadas que se relacionam com peptídeos apresentados com sucesso tais como anfifaticidade e motivos Rothbard, e sítios de clivagem para cathepsina B e outras enzimas de processamento podem pesquisados.

Tendo identificado epítopos de célula T potenciais (por exemplo,
20 humanos), esses epítopos são então eliminados através de alterações de um ou mais aminoácidos, conforme necessário para eliminar o epítipo de célula T. Geralmente isso envolve alteração de um ou mais aminoácidos dentro do próprio epítipo de célula T. Isto poderia envolver alteração de um aminoácido adjacente ao epítipo em termos da estrutura primária da proteí-
25 na ou um que não fosse adjacente na estrutura primária, mas adjacente na estrutura secundária da molécula. A alteração comum compreendida será alteração de aminoácido, mas é possível que em certas circunstâncias adição ou deleção de aminoácido seja apropriada. Todas as alterações podem ser realizadas através de tecnologia de DNA recombinante, de maneira que
30 a molécula final pode ser preparada através de expressão a partir de um

molecular pode ser também usado.

Uma vez identificados, os epítomos de célula T são removidos, a sequência desimunizada pode ser analisada novamente para assegurar que novos epítomos de célula T não tenham sido criados, e se eles tiverem sido,
5 o(s) epítomo(s) pode ser deletado.

Nem todos os epítomos de célula T computacionalmente identifi-
cados precisam ser removidos. Um versado na técnica vai compreender a
significância da "resistência" ou particularmente imunogenicidade potencial
de epítomos particulares. Os vários métodos computacionais geram *scores*
10 para epítomos potenciais. Um versado na técnica vai reconhecer que apenas
os epítomos de *score* alto podem precisar ser removidos. Um versado na
técnica vai reconhecer também que há um equilíbrio entre remoção de epi-
topos potenciais e manutenção da afinidade de ligação e outra atividade bio-
lógica da proteína. Desta maneira, uma estratégia é sequencialmente intro-
15 duzir substituições na SABA ou proteína de fusão à SABA e então testar
quanto à ligação alvo ou outra atividade biológica e imunogenicidade.

Em um aspecto, a SABA ou proteína de fusão à SABA desimu-
nizada é menos imunogênica (ou, preferivelmente, elicitando resposta HAMA
reduzida) do que a proteína original em um indivíduo humano. Ensaios para
20 determinar imunogenicidade estão dentro do conhecimento do versado. Mé-
todos reconhecidos na técnica de determinação de resposta imune podem
ser realizados para monitorar uma resposta HAMA em um indivíduo particu-
lar ou durante testes clínicos. Indivíduos administrados com proteína desi-
munizada podem ter uma avaliação de imunogenicidade no início e durante
25 a administração da dita terapia. A resposta HAMA é medida, por exemplo,
através da detecção de anticorpos para a proteína desimunizada em amos-
tras de soro do indivíduo usando um método conhecido na técnica, incluindo
tecnologia de ressonância de plasmon de superfície (BIAcore) e/ou análise
ELISA de fase sólida. Alternativamente, ensaios *in vitro* planejados para me-
30 dir um evento de ativação de célula T são também indicativos de imunogeni-

Em certas modalidades, os ligantes de albumina do soro e suas fusões podem compreender ainda modificações pós-traducionais. Modificação de proteína pós-traducional exemplar inclui fosforilação, acetilação, metilação, ADP-ribosilação, ubiquitinação, glicosilação, carbonilação, sumoilação, biotinilação ou adição de uma cadeia lateral de polipeptídeo ou de um grupo hidrofóbico. Como resultado, os ligantes de albumina do soro modificados e suas fusões podem conter elementos não aminoácido, tais como lipídeos, poli- ou mono-sacarídeos e fosfatos. Uma forma preferida de glicosilação é sialilação, que conjuga uma ou mais porções de ácido siálico ao polipeptídeo. Porções de ácido siálico melhoram a solubilidade e a meia-vida no soro enquanto também reduzindo a possível imunogenicidade da proteína. Vide, por exemplo, Raju e outros, *Biochemistry*, 2001, 31 de julho; 40(30):8868-76. Efeitos de tais elementos não aminoácido sobre a funcionalidade de ligantes de albumina do soro ou suas fusões podem ser testados quanto à sua habilidade em se ligar a uma albumina do soro particular (por exemplo, HSA ou RhSA) e/ou o papel funcional conferido por uma porção ¹⁰F_n3 não específica no contexto de uma fusão (por exemplo, o efeito de FGF21 sobre absorção de glicose).

Modalidades de Vetores & Polinucleotídeos

Também incluídas na presente invenção estão sequências de nucleotídeo codificando qualquer uma das proteínas descritas aqui. Conforme compreendido por aqueles versados na técnica, por causa de degeneração da terceira base, quase todo aminoácido pode ser representado por mais de um códon triplete em uma sequência de nucleotídeo de codificação. Ainda, mudanças de pares de base pequenas podem resultar em uma substituição conservativa na sequência de aminoácido codificada, mas não são esperadas alterar substancialmente a atividade biológica do produto de gene. Desta maneira, uma sequência de ácido nucleico codificando uma proteína descrita aqui pode ser ligeiramente modificada em sequência e ainda codificar seu respectivo produto de gene. Certos ácidos nucleicos exempla-

Ácidos nucleicos codificando qualquer uma das várias proteínas ou polipeptídeos descritos aqui podem ser sintetizados quimicamente. Uso de códon pode ser selecionado de maneira a melhorar a expressão em uma célula. Tal uso de códon vai depender do tipo de célula selecionado.

- 5 Padrões de uso de códon especializados foram desenvolvidos por *E. coli* e outras bactérias, bem como células de mamífero, células de planta, células de levedura e células de inseto. Vide, por exemplo, Mayfield e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003 100(2):438-42; Sinclair e outros, *Protein Expr. Purif.* 2002 (1):96-105; Connell, N.D., *Curr. Opin. Biotechnol.* 2001(5):446-9;
- 10 Makrides e outros. *Microbiol Rev.* 1996 60(3):512-38; e Sharp e outros, *Yeast.* 1991 7(7):657-78.

- Técnicas gerais para manipulação de ácido nucleico estão dentro do escopo de um versado na técnica e são também descritas em, por exemplo, Sambrook e outros, *Molecular Cloning. A Laboratory Manual*, Vols.
- 15 1-3, Cold Spring Harbos Laboratory press, 2ª ed., 1989 ou F. Ausubel e outros, *Current Protocols in Molecular Biology* (Green Publishing and Wiley-Interscience: Nova York, 1987) e atualizações periódicas, aqui incorporados a título de referência. O DNA codificando uma proteína é operavelmente ligado a elementos reguladores transcricionais ou traducionais derivados de
 - 20 genes de mamífero, virais ou inseto. Tais elementos reguladores incluem um promotor transcripcional, uma sequência operadora opcional para controlar transcrição, uma sequência codificando sítios de ligação ribossomais de mRNA adequados e sequências que controlam a terminação de transcrição e tradução. A habilidade em replicar em um hospedeiro, geralmente conferi-
 - 25 da por uma origem de replicação, e um gene de seleção para facilitar reconhecimento de transformantes são adicionalmente incorporados. Elementos reguladores adequados são bem conhecidos na técnica.

- As proteínas e proteínas de fusão descritas aqui podem ser produzidas como uma proteína de fusão com um polipeptídeo heterólogo, que é
- 30 preferivelmente uma sequência de sinal ou outro polipeptídeo tendo um sítio

conhecida e processada (isto é, clivada por uma peptidase de sinal) pela célula hospedeiro. Para células hospedeiro procarióticas que não reconhecem e processam uma sequência de sinal nativa, a sequência de sinal é substituída por uma sequência de sinal procariótica selecionada, por exemplo, do grupo da fosfatase alcalina, penicilinase, lpp ou líderes de enterotoxina II estáveis ao calor. Para secreção de levedura, a sequência de sinal nativa pode ser substituída por, por exemplo, um líder de invertase de levedura, um líder de fator (incluindo líderes de fator alfa de *Saccharomyces* e *Kluyveromyces*), ou líder de fosfatase ácida, o líder de glicoamilase de *C. albicans* ou o sinal descrito na Publicação PCT No. WO 90/13646. Em expressão de célula de mamífero, sequências de sinal de mamífero, bem como líderes secretores virais, por exemplo, o sinal gD de herpes simplex, estão disponíveis. O DNA para tais regiões precursoras pode ser ligado na estrutura de leitura a DNA codificando a proteína.

Vetores de expressão usados em células hospedeiro eucarióticas (por exemplo, células de levedura, fungos, inseto, planta, animal, humanas ou nucleadas de outros organismos multicelulares) vão também conter sequências necessárias para a terminação de transcrição e para estabilização do mRNA. Tais sequências estão geralmente disponíveis das 5' e, ocasionalmente, 3' regiões de DNAs ou cDNAs eucarióticos ou virais. Essas regiões contêm segmentos de nucleotídeo transcritos como fragmentos poliadênilados na porção não traduzida do mRNA codificando o anticorpo multivalente. Um componente de terminação de transcrição útil é a região de poliadenilação de hormônio do crescimento bovino. Vide Publicação PCT No. WO 94/11026 e o vetor de expressão descrito nela.

O DNA recombinante pode também incluir qualquer tipo de sequência de marcação de proteína que possa ser útil para purificação da proteína. Exemplos de marcadores de proteína incluem, mas não estão limitados a, um marcador histidina, um marcador FLAG, um marcador myc, um marcador HA ou um marcador GST. Vetores de clonagem e expressão a-

tory Manual (Elsevier, Nova York, 1985), cuja revelação relevante é aqui incorporada a título de referência.

O construto de expressão é introduzido na célula hospedeiro usando um método apropriado para a célula hospedeiro, como será aparente a um versado na técnica. Uma variedade de métodos para introdução de ácidos nucleicos em células hospedeiro é conhecida na técnica, incluindo, mas não limitado a, eletroporação, transfecção empregando cloreto de cálcio, cloreto de rubídio, fosfato de cálcio, DEAE-dextrano ou outras substâncias; bombardeamento com microprojétil; lipofecção; e infecção (onde o vetor é um agente infeccioso).

Células hospedeiro adequadas incluem procariontes, levedura, células de mamífero ou células bacterianas. Bactérias adequadas incluem organismos gram negativos ou gram positivos, por exemplo, *E. coli* ou *Bacillus* spp. Levedura, preferivelmente da espécie *Saccharomyces*, tal como *S. cerevisiae*, pode ser também usada para produção de polipeptídeos. Vários sistemas de cultura de célula de mamífero ou inseto podem ser também empregados para expressar proteínas recombinantes. Sistemas de baculovírus para produção de proteínas heterólogas em células de inseto são revistos por Luckow e Summers (*Bio/Technology*, 6:47, 1988). Em alguns casos será desejado produzir proteínas em células de vertebrado, tal como para glicosilação, e a propagação de células de vertebrado em cultura (cultura de tecido) se tornou um procedimento de rotina. Exemplos de linhagens de célula hospedeiro de mamífero adequadas incluem células endoteliais, células de rim de macaco COS-7, CV-1, células L, C127, 3T3, ovário de hamster Chinês (CHO), células de rim embrionárias humanas, HeLa, 293, 293T e linhagens de célula BHK. Para muitas aplicações, o tamanho pequeno dos múltímeros de proteína descritos aqui faria da *E. coli* o método preferido para expressão.

Produção de Proteína

Células hospedeiro são transformadas com os vetores de ex-

indução de promotores, seleção de transformantes ou amplificação dos genes codificando as sequências desejadas.

As células hospedeiro usadas para produzir as proteínas da presente invenção podem ser cultivadas em uma variedade de meios. Meios comercialmente disponíveis tais como F10 da Ham (Sigma), Meio Essencial Mínimo ((MEM), Sigma), RPMI-1640 (Sigma) e Meio da Eagle Modificado com da Dulbecco ((DMEM, Sigma) são adequados para cultura das células hospedeiro. Ainda, qualquer um dos meios descritos em Ham e outros, *Meth. Enz.* 58:44 (1979), Barnes e outros, *Anal. Biochem.* 102:255 (1980), Patentes U.S. Nos. 4.767.704; 4.657.866; 4.927.762; 4.560.655; ou 5.122.469; WO 90/03430; WO 87/00195; ou Patente U.S. No. Re. 30.985 pode ser usado como meios de cultura para as células hospedeiro. Qualquer um desses meios pode ser suplementado conforme necessário com hormônios e/ou outros fatores de crescimento (tais como insulina, transferrina ou fator de crescimento epidermal), sais (tais como cloreto de sódio, cálcio, magnésio e fosfato), tampões (tal como HEPES), nucleotídeos (tais como adenosina e timidina), antibióticos (tal como fármaco GENTAMYCIN[®]), elementos traço (definidos como compostos inorgânicos geralmente presentes em concentrações finais na faixa micromolar) e glicose ou uma fonte de energia equivalente. Quaisquer outros suplementos necessários podem ser também incluídos em concentrações apropriadas que seriam conhecidas daqueles versados na técnica. As condições de cultura, tais como temperatura, pH e similar, são aquelas previamente usadas com a célula hospedeiro selecionada para expressão, e serão aparentes ao versado comum na técnica.

As proteínas descritas aqui podem ser também produzidas usando sistema de tradução de célula. Para tais propósitos, os ácidos nucleicos codificando as proteínas devem ser modificados para permitir transcrição *in vitro* para produzir mRNA e permitir tradução livre de célula do mRNA no sistema livre de célula particular sendo utilizado. Sistemas de tradução livre de célula eucarióticos exemplares incluem, por exemplo, siste-

mas de tradução livre de célula bacterianos.

As proteínas descritas aqui podem ser também produzidas através de síntese química (por exemplo, através dos métodos descritos em *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2ª ed., 1984, The Pierce Chemical Co.,
5 Rockford, IL). Modificações na proteína podem ser também produzidas através de síntese química.

As proteínas descritas aqui podem ser purificadas através de métodos de isolamento/purificação para proteínas geralmente conhecidos no campo de química de proteína. Exemplos não limitantes incluem
10 extração, recristalização, precipitação por sais (por exemplo, com sulfato de amônio ou sulfato de sódio), centrifugação, diálise, ultrafiltração, adsorção, cromatografia, cromatografia de troca de íon, cromatografia hidrofóbica, cromatografia de fase normal, cromatografia de fase reversa, filtração em gel, cromatografia de permeação em gel, cromatografia por afinidade, eletroforese,
15 distribuição contracorrente ou quaisquer combinações desses. Após purificação, as proteínas podem ser trocadas em tampões diferentes e/ou concentradas através de qualquer um de uma variedade de métodos conhecidos na técnica, incluindo, mas não limitado a, filtração e diálise.

As proteínas purificadas são preferivelmente pelo menos 85%
20 puras, mais preferivelmente pelo menos 95% puras e sobretudo preferivelmente pelo menos 98% puras. Sem importar o valor numérico exato da pureza, as proteínas são suficientemente puras para uso como um produto farmacêutico.

Imagem, Diagnóstico e Outras Aplicações

25 As fusões de SABA providas aqui podem ser usadas para tratar uma variedade de doenças e distúrbios, com base na identidade da molécula heterogênea fundida à SABA. As aplicações para as fusões de SABA podem ser determinadas por um versado na técnica com base no conhecimento na técnica e informação provida aqui. Usos para várias proteínas de fusão
30 de SABA são descritos em detalhes aqui. Fusões de SABA podem ser ad-

Os ligantes de albumina do soro e moléculas de fusão descritos aqui podem ser detectavelmente marcados e usados para contatar células expressando, por exemplo, proteína ligada pela molécula de fusão para aplicações de imagem ou diagnóstico. Qualquer método conhecido na técnica para conjugação de uma proteína à porção detectável pode ser empregado, incluindo aqueles métodos descritos por Hunter e outros, *Nature* 144:945 (1962); David e outros, *Biochemistry* 13:1014 (1974); Pain e outros, *J. Immunol. Meth.* 40:219 (1981); e Nygren, *J. Histochem. and Cytochem.* 30:407 (1982).

Em certas modalidades, os ligantes de albumina do soro e moléculas de fusão descritos aqui são ainda ligados a um marcador que é capaz de ser detectado (por exemplo, o marcador pode ser um radioisótopo, composto fluorescente, enzima ou co-fator de enzima). O marcador pode ser um agente radioativo tais como: metais pesados radioativos tais como quelatos de ferro, quelatos radioativos de gadolínio ou manganês, emissores de pósitron de oxigênio, nitrogênio, ferro, carbono ou gálio, ^{43}K , ^{52}Fe , ^{57}Co , ^{67}Cu , ^{67}Ga , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{132}I ou ^{99}Tc . Um ligante de albumina do soro ou molécula de fusão fixada a tal porção pode ser usado como um agente de imagem e é administrado em uma quantidade eficaz para uso de diagnóstico em um mamífero tal como um humano e a localização e acúmulo do agente de imagem é então detectado. A localização e o acúmulo do agente de imagem podem ser detectados através de radiocintigrafia, imagem por ressonância magnética nuclear, tomografia computadorizada ou tomografia de emissão de pósitron. Como será evidente ao versado na técnica, a quantidade de radioisótopo a ser administrada é dependente do radioisótopo. Aqueles de habilidade comum na técnica podem prontamente formular a quantidade de agente de imagem a ser administrada com base na atividade específica e na energia de um dado radionuclídeo usado como a porção ativa.

Ligantes de albumina do soro e moléculas de fusão são também úteis como agentes de purificação por afinidade. Neste processo, as protei-

dem ser empregadas em qualquer método de ensaio conhecido, tais como ensaios de ligação competitivos, ensaios sanduíche diretos e indiretos e ensaios de imunoprecipitação (Zola, *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, pp. 147-158 (CRC Press, Inc., 1987)).

5 Usos Exemplares de Fusões SABA-FGF21

As fusões SABA-FGF21 providas aqui podem ser usadas no tratamento ou prevenção de uma ou mais que seguem: diabetes, hiperglicemia, tolerância à glicose prejudicada, diabetes gestacional, resistência à insulina, hiperinsulinemia, retinopatia, neuropatia, nefropatia, cicatrização de ferida, aterosclerose e suas sequelas (síndrome coronária aguda, infarto do miocárdio, angina peitoral, doença vascular periférica, claudicação intermitente, isquemia miocárdial, derrame, falência cardíaca), Síndrome Metabólica, hipertensão, obesidade, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL baixo, LDL alto, restenose vascular, doença arterial periférica, distúrbios de lipídeo, doença do osso (incluindo osteoporose), PCOS, lipodistrofia associada à protease do HIV, glaucoma e doenças inflamatórias, tais como psoríase, artrite reumatoide e osteoartrite, e tratamento de efeitos colaterais relacionados a diabetes, lipodistrofia e osteoporose de tratamento com corticosteroide. Em certas modalidades, uma fusão SABA-FGF21 provida aqui pode ser usada para tratamento ou prevenção de obesidade ou redução de peso ou prevenção de ganho de peso em um indivíduo. Em uma modalidade exemplar, uma fusão SABA-FGF21 pode ser usada para redução do peso ou prevenção de ganho de peso em um indivíduo tendo um BMI de 25-29,9. Em outra modalidade exemplar, uma fusão SABA-FGF21 pode ser usada para redução de peso ou prevenção de ganho de peso em um indivíduo tendo um BMI de ≥ 30 . Em outra modalidade, uma fusão SABA-FGF21 pode ser usada para tratamento de um indivíduo tendo um nível de colesterol total ≥ 200 mg/dL e/ou um nível de triglicerídeo ≥ 150 mg/dL. Em outras modalidades, uma fusão SABA-FGF21 pode ser usada para tratamento ou diminuição de resistência à insulina e/ou aumento de

indivíduo pré-diabético. Em outras modalidades, uma fusão SABA-FGF21 pode ser usada para diminuição de níveis de glicose no sangue, diminuição de níveis de triglicerídeo, diminuição de níveis de colesterol, aumento do gasto de energia, aumento de utilização de gordura e/ou aumento de excreção de lipídeo em um indivíduo.

Conforme aqui usado, "prevenção" de uma doença ou distúrbio refere-se à redução da probabilidade de ocorrência de um estado de doença em uma amostra estatística com relação a uma amostra controle não tratada, ou retardo do início ou redução da severidade de um ou mais sintomas da doença ou distúrbio com relação à amostra controle não tratada. Pacientes podem ser selecionados para terapia preventiva com base em fatores que são conhecidos aumentar o risco de sofrer um estado de doença clínico comparado com a população geral. O termo "tratamento" conforme aqui usado inclui (a) inibição do estado de doença, isto é, parada de seu desenvolvimento; e/ou (b) alívio do estado de doença, isto é, causando regressão do estado de doença uma vez ela tendo se estabelecido.

Em certas modalidades, o pedido provê composições farmacêuticas compreendendo, como um ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma fusão SABA-FGF21, sozinha ou em combinação com um carreador farmacêutico. Opcionalmente, uma fusão SABA-FGF21 pode ser usada sozinha, em combinação com outras fusões descritas aqui ou em combinação com um ou mais outros agente(s) terapêutico(s), por exemplo, um agente antidiabético ou outro material farmaceuticamente ativo.

Em certas modalidades, uma fusão SABA-FGF21 pode ser administrada sozinha ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Por "administrado em combinação" ou "terapia de combinação" quer dizer que a fusão SABA-FGF21 e um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados concomitantemente ao mamífero sendo tratado. Quando administrado em combinação, cada componente pode ser administrado ao mesmo tempo ou sequencialmente em qualquer ordem em pontos

prover o efeito terapêutico desejado.

As fusões SABA-FGF21 providas aqui podem ser empregadas em combinação com agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos, agentes anti-hiperinsulinêmicos, agentes anti-retinopáticos, agentes anti-
 5 neuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes anti-isquêmicos, agentes anti-hipertensivos, agentes antiobesidade, agentes antidislipidêmicos, agentes antidislipidêmicos, agentes anti-hiperlipidêmicos, agentes anti-hipertrigliceridêmicos, agentes anti-hipercolesterolêmicos, agentes antirrestenóticos, agentes antipancrêaticos,
 10 agentes de diminuição de lipídeo, agentes anoréticos, agentes de aumento de memória, agentes antidemência ou agentes de promoção de cognição, supressores de apetite, tratamentos para falência cardíaca, tratamentos para doença arterial periférica e agentes anti-inflamatórios.

Os agentes antidiabéticos usados em combinação com a fusão
 15 SABA-FGF21 incluem, mas não estão limitados a, secretagogos de insulina ou sensibilizadores de insulina, moduladores de receptor de GPR40 ou outros agentes antidiabéticos. Esses agentes incluem, mas não estão limitados a, inibidores de dipeptidil peptidase IV (DP4) (por exemplo, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, vildagliptina e similar), biguanidas (por exemplo, metformina, fenformina e similar), sulfonil ureias (por exemplo, gliburida, glimepirida, glipizida e similar), inibidores de glicosidase (por exemplo, acarbose, miglitol e similar), agonistas de PPAR γ tais como tiazolidinodionas (por exemplo, rosiglitazona, pioglitazona e similar), agonistas duplos de PPAR α/γ (por exemplo, muraglitazar, tesaglitazar, aleglitazar e similar), ativadores de
 20 glucocinase (conforme descrito em Fyfe, M.C.T. e outros, *Drugs of the Future*, 34(8):641-653 (2009) e incorporado aqui a título de referência), moduladores de receptor de GPR119 (MBX-2952, PSN821, APD597 e similar), inibidores de SGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, remagliflozina e similar), análogos de amilina, tais como pramlintida e/ou insulina. Revisões de terapias
 25 atuais e emergentes para o tratamento de diabetes podem ser encontra-

(2008).

Uma fusão SABA-FGF21 pode ser também opcionalmente empregada em combinação com um ou mais agentes hipofágicos tais como dietilpropiona, fendimetrazina, fentermina, orlistate, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas do receptor de MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, peptídeo Amilina, moduladores do receptor de NPY Y5, moduladores do receptor de NPY Y2, moduladores do receptor de NPY Y4, cetilistate, moduladores do receptor de 5HT2c e similar. Uma fusão SABA-FGF21 pode ser também empregada em combinação com um agonista do receptor de peptídeo-1 tipo glucagon (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, amida GPR-1(1-36), amida GLP-1(7-36), GLP-1(7-37) (conforme descrito na Patente U.S. No. 5.614.492 para Habener, cujo relatório descritivo é incorporado aqui a título de referência), que pode ser administrado através de dispositivos de injeção, intranasais ou transdermais ou bucais. Revisões de terapias atuais e emergentes para o tratamento de obesidade podem ser encontradas em: Melnikova, I. e outros, *Nature Reviews Drug Discovery*, 5:369-370 (2006); Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8:833-834 (2009); Obici, S., *Endocrinology*, 150(6):2512-2517 (2009); e Elangbam, C.S., *Vet. Pathol.*, 46(1):10-24 (2009).

Em certas modalidades, uma fusão SABA-FGF21 é administrada em uma dose de cerca de 10 ng a 20 mg, 10 ng a 5 mg, 10 ng a 2 mg, 10 ng a 1 mg, 100 ng a 20 mg, 100 ng a 5 mg, 100 ng a 2 mg, 100 ng a 1 mg, 1 µg a 20 mg, 1 µg a 5 mg, 1 µg a 2 mg, 1 µg a 1 mg, 10 µg a 20 mg, 10 µg a 5 mg, 10 µg a 2 mg, 10 µg a 1 mg, 0,01 a 20 mg, 0,01 a 10 mg, 0,1 a 20 mg, 0,1 a 10 mg, 0,01 a 5 mg, 0,1 a 5 mg ou 0,7 a 5 mg ou cerca de 10 ng, 100 ng, 1 µg, 10 µg, 100 µg ou cerca de 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg. Em certas modalidades, uma fusão SABA-FGF21 é administrada em uma dose de cerca de 100 pg/kg a 200 µg/kg, 100 pg/kg a 50 µg/kg, 100 pg/kg a 20 µg/kg, 100 pg/kg a 10 µg/kg, 1 ng/kg a 200 µg/kg, 1 ng/kg a 50 µg/kg, 1 ng/kg a 20 µg/kg, 1 ng/kg a 10 µg/kg, 10 ng/kg a 200 µg/kg, 10 ng/kg a 50

g/kg, 0,1 a 100 µg/kg, 1 a 200 µg/kg, 1 a 100 µg/kg, 0,1 a 50 µg/kg, 1 a 50 µg/kg ou 7 a 50 µg/kg ou cerca de 100 pg/kg, 1 ng/kg, 10 ng/kg, 100 ng/kg ou 1, 2, 5, 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 200 ou 250 µg/kg. A fusão SABA/FGF21 pode ser dada diariamente (por exemplo, uma vez, duas

5 vezes, três vezes ou quatro vezes diariamente) ou menos frequentemente (por exemplo, dia-sim-dia-não, uma ou duas vezes por semana ou mensalmente). Em modalidades exemplares, uma fusão SABA-FGF21 é administrada em uma dose de cerca de 0,01 a 20 mg, cerca de 0,01 a 10 mg, cerca de 0,1 a 20 mg, cerca de 0,1 a 10 mg, cerca de 0,01 a 5 mg, cerca de 0,1 a

10 5 mg ou cerca de 0,7 a 5 mg ou cerca de 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg em uma base semanalmente. Em modalidades exemplares, uma fusão SABA-FGF21 é administrada em uma dose de cerca de 0,1 a 200 µg/kg, cerca de 0,1 a 100 µg/kg, cerca de 1 a 200 µg/kg, cerca de 1 a 100 µg/kg, cerca de 0,1 a 50 µg/kg, cerca de 1 a 50 µg/kg ou cerca de 7 a 50 µg/kg ou cerca de

15 1, 2, 5, 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 200 ou 250 µg/kg em uma base semanalmente. Em modalidades exemplares, uma fusão SABA-FGF21 é administrada em uma dose de cerca de 10 ng a 20 mg, cerca de 10 ng a 5 mg, cerca de 10 ng a 2 mg, cerca de 10 ng a 1 mg, cerca de 10 ng a 500 µg, cerca de 10 ng a 200 µg, cerca de 100 ng a 20 mg, cerca de 100 ng

20 a 5 mg, cerca de 100 ng a 2 mg, cerca de 100 ng a 1 mg, cerca de 100 ng a 500 µg, cerca de 100 ng a 200 µg, cerca de 1 µg a 20 mg, cerca de 1 µg a 5 mg, cerca de 1 µg a 2 mg, cerca de 1 µg a 1 mg, cerca de 1 µg a 500 µg, cerca de 1 µg a 200 µg, cerca de 10 µg a 20 mg, cerca de 10 µg a 5 mg, cerca de 10 µg a 2 mg, cerca de 10 µg a 1 mg, cerca de 10 µg a 500 µg, cerca de

25 10 µg a 200 µg ou cerca de 10 ng, 100 ng, 1 µg, 10 µg, 100 µg, 200 µg, 500 µg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg ou 5 mg em uma base diária. Em modalidades exemplares, uma fusão SABA-FGF21 é administrada em uma dose de cerca de 100 pg/kg a 200 µg/kg, cerca de 100 pg/kg a 50 µg/kg, cerca de 100 pg/kg a 20 µg/kg, cerca de 100 pg/kg a 5 µg/kg, cerca de 100 pg/kg a

30 2 µg/kg, cerca de 1 ng/kg a 200 µg/kg, cerca de 1 ng/kg a 50 µg/kg, cerca de

ng/kg a 20 µg/kg, cerca de 10 ng/kg a 5 µg/kg, cerca de 10 ng/kg a 2 µg/kg, cerca de 100 ng/kg a 200 µg/kg, cerca de 100 ng/kg a 50 µg/kg, cerca de 100 ng/kg a 20 µg/kg, cerca de 100 ng/kg a 5 µg/kg, cerca de 100 ng/kg a 2 µg/kg, cerca de 1 µg/kg a 200 µg/kg, cerca de 1 µg/kg a 50 µg/kg, cerca de 1 µg/kg a 20 µg/kg, cerca de 1 µg/kg a 5 µg/kg, cerca de 1 µg/kg a 2 µg/kg, cerca de 10 µg/kg a 200 µg/kg, cerca de 10 µg/kg a 50 µg/kg, or cerca de 10 µg/kg a 20 µg/kg ou cerca de 100 pg/kg, 1 ng/kg, 10 ng/kg, 100 ng/kg, 500 ng/kg, 1 µg/kg, 5 µg/kg, 10 µg/kg, 20 µg/kg, 50 µg/kg, 100 µg/kg ou 200 µg/kg em uma base diária. Ainda, como é conhecido na técnica, ajustes para

idade bem como peso do corpo, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, interação de fármaco e severidade da doença podem ser necessários, e serão determinados com experimentação de rotina por aqueles versados na técnica.

Formulações Terapêuticas e Modos de Administração

O presente pedido provê métodos para administração de uma porção terapêutica fundida a uma SABA, onde a meia-vida da porção terapêutica é estendida quando fundida a uma SABA. Técnicas e dosagens para administração dos construtos de fusão vão variar dependendo do tipo de porção terapêutica fundida à SABA e da condição específica sendo tratada, mas pode ser prontamente determinada pelo versado na técnica. Em geral, agentes reguladoras requerem que um reagente de proteína a ser usado como um terapêutico seja formulado de maneira a ter níveis aceitavelmente baixos de pirógenos. Desta maneira, as formulações terapêuticas serão geralmente distinguidas de outras formulações pelo fato que elas são substancialmente livres de pirógeno, ou pelo menos contêm não mais do que níveis aceitáveis de pirógeno conforme determinado pela agencia reguladora apropriada (por exemplo, FDA). Em certas modalidades, formulações farmacêuticas de SABA e suas moléculas de fusão compreendem, por exemplo, 1-20 mM de ácido succínico, 2-10% de sorbitol e 1-10% de glicina em pH 4,0-7,0.

Em modalidades exemplares, as formulações farmacêuticas de SABA e su-

Em algumas modalidades, a SABA e suas fusões são farmacêuticamente aceitáveis para um mamífero, em particular um humano. Um polipeptídeo "farmacêuticamente aceitável" refere-se a um polipeptídeo que é administrado a um animal sem consequências médicas adversas significantes. Exemplos de SABA e suas fusões farmacêuticamente aceitáveis incluem domínios de $^{10}\text{Fn3}$ que não têm domínio de ligação à integrina (RGD) e composições de SABAs ou fusões de SABA que são essencialmente livres de endotoxina ou têm níveis de endotoxina muito baixos.

As composições terapêuticas podem ser administradas com um diluente, carreador ou excipiente farmacêuticamente aceitável, em forma de dosagem unitária. Administração pode ser parenteral (por exemplo, intravenosa, subcutânea), oral ou tópica como exemplos não limitantes. A composição pode ser forma de uma pílula, comprimido, cápsula, líquido ou comprimido de liberação sustentada para administração oral; um líquido para administração intravenosa, subcutânea ou parenteral; ou um gel, loção, unguento, creme ou polímero ou outro veículo de liberação sustentada para administração local.

Métodos bem conhecidos na técnica para fabricação de formulações são encontrados, por exemplo, em "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20^o ed., A.R. Gennaro, A.R., 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA). Formulações para administração parenteral podem, por exemplo, conter excipientes, água estéril, solução salina, polialquileno glicóis tal como polietileno glicol, óleos de origem vegetal ou naftalenos hidrogenados. Polímero lactídeo biodegradável, biocompatível, copolímero de lactídeo/glicolídeo ou copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno podem ser usados para controlar a liberação dos compostos. Formulações em nanopartícula (por exemplo, nanopartículas biodegradáveis, nanopartículas de lipídeo sólidas, lipossomas) podem ser usadas para controlar a biodistribuição dos compostos. Outros sistemas de aplicação parenteral potencialmente úteis incluem partículas de copolímero de etileno-acetato de vinila, bombas

dosagem do fármaco a ser administrada e a via de administração.

O polipeptídeo pode ser opcionalmente administrado como um sal farmacologicamente aceitável, tais como sais de adição ácidos não tóxicos ou complexos de metal que são geralmente usados na indústria farmacêutica. Exemplos de sais de adição ácidos incluem ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido láctico, pâmico, maleico, cítrico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, palmítico, subérico, salicílico, tartárico, metanossulfônico, toluenossulfônico ou trifluoracético ou similar; ácidos poliméricos tal como ácido tânico, carboximetilcelulose ou similar; e ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou similar. Complexos de metal incluem zinco, ferro e similar. Em um exemplo, o polipeptídeo é formulado na presença de acetato de sódio para aumentar a estabilidade térmica.

Formulações para uso oral incluem comprimidos contendo o(s) ingrediente(s) ativo(s) em uma mistura com excipientes farmacologicamente aceitáveis não tóxicos. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes ou cargas (por exemplo, sacarose e sorbitol), agentes lubrificantes, glidantes e antiadesivos (por exemplo, estearato de magnésio, estearato de zinco, ácido esteárico, sílicas, óleos vegetais hidrogenados ou talco).

Formulações para uso oral podem ser também providas como comprimidos mastigáveis ou como cápsulas de gelatina duras onde o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte ou como cápsulas de gelatina moles onde o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso.

Uma dose terapêuticamente eficaz refere-se à dose que produz os efeitos terapêuticos para os quais ela é administrada. A dose exata vai depender do distúrbio a ser tratado e pode ser determinada por um versado na técnica usando técnicas conhecidas. Em geral, a SABA ou fusão de SABA é administrada em cerca de 0,01 µg/kg a cerca de 50 mg/kg por dia, preferivelmente 0,01 mg/kg a cerca de 30 mg/kg por dia, mais preferivelmente

dia) ou menos frequentemente (por exemplo, uma vez dia-sim-dia-não, uma vez ou duas vezes por semana ou mensalmente). Ainda, como é conhecido na técnica, ajustes para idade bem como o peso do corpo, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, interação de fármaco e a severidade da

5 doença podem ser necessários, e serão determinados com experimentação de rotina por aqueles versados na técnica.

EXEMPLIFICAÇÃO

A invenção agora sendo descrita de modo geral será mais prontamente compreendida com referência aos exemplos que seguem que são

10 incluídos apenas para propósitos de ilustração de certos aspectos e modalidades da presente invenção e não pretendem limitar a invenção de modo algum.

Sumário de Sequências

Caudas/extensões C-terminais são indicadas com um sublinhado duplo e sequências ligantes estão em caixa. Regiões de alça BC, DE e

15 FG são sombreadas para cada sequência de SABA de núcleo.

Tabela 2. Sumário de seqüências exemplares

SEQ ID NO	Nome da Seqüência	Descrição	Seqüência
Adnectins de Ligação a Albumina do Soro Exemplares (SABA)			
1	¹⁰ F _n 3WT	domínio ¹⁰ F _n 3 humano do tipo selvagem	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWDAPAV TVRYRITYGETGGNSPVQEFTVPGS KSTATISGLKPGVDYTITVYAVT- GRGDSPASSKPISINYRT
2	¹⁰ F _n 3v6	¹⁰ F _n 3 genérico tendo 6 alças variáveis	EVVA- AT(X) _a SLLI(X) _x YYRITYGE(X) _b QEFTV(X) _y ATI(X) _c DYTITVYAV(X) _z ISINYRT
3	¹⁰ F _n 3v3	¹⁰ F _n 3 genérico tendo 3 alças variáveis	EVVAATPTSL- LI(X) _x YYRITYGETGGNSPVQEFTV(X) _y ATISGLKPGVDYTITVYAV(X) _z ISINYRT
4	SABA1	Adnectin [®] núcleo 1	EVVAATPTSLISWHSYEQNSYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGL KPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRT
5	SABA1BC	Alça BC Núcleo 1	HSYEQNS
6	SABA1DE	Alça DE Núcleo 1	YSQT
7	SABA1FG	Alça FG Núcleo 1	YGSKYYY
8	SABA2	Adnectin [®] núcleo 2	EVVAATPTSLISWPKYDKTGHYYRITY GETGGNSPVQEFTVPTRQTTATISGLK PGVDYTITVYAVSKDDYYPHEHRPI- SINYRT
9	SABA2BC	Alça BC Núcleo 2	PKYDKTGH
10	SABA2DE	Alça DE Núcleo 2	TRQT
11	SABA2FG	Alça FG Núcleo 2	SKDDYYPHEHR
12	SABA3	Adnectin [®] Núcleo 3	EVVAATPTSLISWSNDGPGLSYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPSSQTTATISGL KPGVDYTITVYAVSYTTKKAYSAGPI- SINYRT
13	SABA3BC	Alça BC Núcleo 3	SNDGPGLS
14	SABA3DE	Alça DE Núcleo 3	SSQT
15	SABA3FG	Alça FG Núcleo 3	SYTTKKAYSAG
16	SABA4	Adnectin [®] Núcleo 4; Contém uma mutação de estrutura (em negrito); versão perfeita de estrutura é SABA5	EMVAATPTSLISWEDDSYYSRYRIT YGETGGNSPVQEFTVPSDLYTATISGL KPGVDYTITVYAVTYDVTDLIMHEPI- SINYRT
17	SABA4BC	Alça BC Núcleo 4	EDDSYYSR
18	SABA4DE	Alça DE Núcleo 4	SDLY

SEQ ID/NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
20	SABA5	Adnectin® Núcleo 5; Vide descrição para SABA4; resíduo cor- reto está sublinhado	EVVAATPTSLISWEDDSYYSRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSDLYTATISGLK PGVDYTITVYAVTYDVTDLIMHEPISIN- YRT
21	SABA5BC	Alça BC Núcleo 5	EDDSYYSR
22	SABA5DE	Alça DE Núcleo 5	SDLY
23	SABA5FG	Alça FG Núcleo 5	YDVTDLIMHE
24	SABA6	Adnectin® Núcleo 6	EVVAATPTSLISWYMDEYDVRYRIT YGETGGNSPVQEFTVPNYYNTATISGL KPGVDYTITVYAVTRIKANNMYGPI- SINYRT
25	SABA7	Adnectin® Núcleo 7	EVVAATPTSLISWNHLEHVARYRITY GETGGNSPVQEFTVPEYPTTATISGLK PGVDYTITVYAVTITMLKYPTQSPISIN- YRT
26	SABA8	Adnectin® Núcleo 8	EVVAATPTSLISWGHYRRSGHYRIT YGETGGNSPVQEFTVDPSSYTATISGL KPGVDYTITVYAVSKDDYYPHEHRPI- SINYRT
27	SABA9	Adnectin® Núcleo 9	EVVAATPTSLISWDASHYERRYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPRYHHTATISGL KPGVDYTITVYAVTQAQEHYQPPISIN- YRT
28	SABA10	Adnectin® Núcleo 10	EVVAATPTSLISWNSYYHSADYYRITY GETGGNSPVQEFTVPYPPTTATISGLK PGVDYTITVYAVYSAKSYYPI-SINYRT
29	SABA11	Adnectin® Núcleo 11	EVVAATPTSLISWSKYSKHGHYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPSGNATATISGL KPGVDYTITVYAVEDTNDYPHTHRPI- SINYRT
30	SABA12	Adnectin® Núcleo 12	EVVAATPTSLISWHGEPDQTRYRIT YGETGGNSPVQEFTVPPYRRTATISGL KPGVDYTITVYAVTSGYTGHYQPISIN- YRT
31	SABA13	Adnectin® Núcleo 13	EVVAATPTSLISWSKYSKHGHYYRIT YGETGGNSPVQEFTVDPSSYTATISGL KPGVDYTITVYAVSKDDYYPHEHRPI- SINYRT
32	SABA14	Adnectin® Núcleo 14	EVVAATPTSLISWYEPYTPIHYYRITY GETGGNSPVQEFTVPGYYGTATISGL KPGVDYTITVYAVYGYQYTPISINYRT

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
33	SABA15	Adnectin® Núcleo 15	EVVAATPTSLISWSKYSKHGHHYRIT YGETGGNSPVQEFTVPSGNATATISGL KPGVDYTITVYAVSDDNKYYHQHRPI- SINYRT
34	SABA16	Adnectin® Núcleo 16	EVVAATPTSLISWGHYRRSGHHYRIT YGETGGNSPVQEFTVDPSSYTATISGL KPGVDYTITVYAVSKDDYYPHEHRPI- SINYRT
35	SABA17	Adnectin® Núcleo 17	EVVAATPTSLISWSKYSKHGHHYRIT YGETGGNSPVQEFTVPSGNATATISGL KPGVDYTITVYAVEDTNDYPHTHRPI- SINYRT
36	SABA18	Adnectin® Núcleo 18	EVVAATPTSLISWYEPGASVYYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSYYHTATISGLK PGVDYTITVYAVYGYEYEPISINYRT
37	SABA19	Adnectin® Núcleo 19	EVVAATPTSLISWQSYAHSDYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPYPPQTATISGL KPGVDYTITVYAVYAGSSYYPISINYRT
38	SABA20	Adnectin® Núcleo 20	EVVAATPTSLISWGHYRRSGHHYRIT YGETGGNSPVQEFTVDPSSYTATISGL KPGVDYTITVYAVSKDDYYPHEHRPI- SINYRT
39	SABA21	Adnectin® Núcleo 21	EVVAATPTSLISWPEPGTPVYYYRITY GETGGNSPVQEFTVPAYYGTATISGLK PGVDYTITVYAVYGYDYSPISINYRT
40	SABA22	Adnectin® Núcleo 22	EVVAATPTSLISWYRYEKTQHYYRITY GETGGNSPVQEFTVPPESGTATISGLK PGVDYTITVYAVYAGYEYPHTHRPI- SINYRT
41	SABA23	Adnectin® Núcleo 23	EVVAATPTSLISWVKSEYYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPYYVHTATISGLK PGVDYTITVYAVTEYYYAGAVSVPI- SINYRT
42	SABA24	Adnectin® Núcleo 24	EVVAATPTSLISWYDPYTYGSYYRITY GETGGNSPVQEFTVGPYTTTATISGLK PGVDYTITVYAVSYYYSTQPISINYRT
43	SABA25	Adnectin® Núcleo 25	EVVAATPTSLISWSNDGPGLSYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPSSQTTATISGL KPGVDYTITVYAVSYYTKKAYSAGPI- SINYRT
44	SABA26	Adnectin® Núcleo 26	EVVAATPTSLISWPDYYPKPDYYRITY GETGGNSPVQEFTVPRDYTTATISGLK

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
45	AdNT1	Líder Exemplar	MGVSDVPRDL
46	AdNT2	Líder Exemplar	GVSDVPRDL
47	AdNT3	Líder Exemplar	VSDVPRDL
48	AdNT4	Líder Exemplar	SDVPRDL
49	AdNT5	Líder Exemplar	DVPRDL
50	AdNT6	Líder Exemplar	VPRDL
51	AdNT7	Líder Exemplar	PRDL
52	AdNT8	Líder Exemplar	RDL
53	AdNT9	Líder Exemplar	DL
Sequências de Extensão N-Terminal de Adnectin® Exemplares			
54	AdCT1	Cauda Exemplar	EIDKPSQ
55	AdCT2	Cauda Exemplar	EIDKPS
56	AdCT3	Cauda Exemplar	EIDKPC
57	AdCT4	Cauda Exemplar	EIDKP
58	AdCT5	Cauda Exemplar	EIDK
59	AdCT6	Cauda Exemplar	EI
60	AdCT7	Cauda Exemplar	EIEKPSQ
61	AdCT8	Cauda Exemplar	EIDKPSQLE
62	AdCT9	Cauda Exemplar	EIEDEDEDEDED
63	AdCT10	Cauda Exemplar	EIEKPSQEDEDEDEDED
64	AdCT11	Cauda Exemplar	EGSGS
215	AdCT12	Cauda Exemplar	E
65	L1	G(GS) ₂	GGSGS
66	L2	G(GS) ₄	GGSGSGSGS
67	L3	G(GS) ₆	GGSGSGSGSGSGS
68	L4	G(GS) ₇	GGSGSGSGSGSGSGS
69	L5	G(GS) ₇ G	GGSGSGSGSGSGSGSG
70	L6	GSGS	GSGS
71	L7	(GS) ₄	GSGSGSGS
72	L7	(GS) ₇	GSGSGSGSGSGSGS
73	L9	GS(A) ₉ GS	GSAAAAAAAAAGS
74	L10	(GSE) ₅	GSEGSEGSEGSEGSE
75	L11	(PAS) ₅	PASPASPASPAS
76	L12	(GSP) ₅	GSPGSPGSPGSPGSP
77	L13	GS(TVAAPS) ₂	GSTVAAPSTVAAPS
78	L14	(GGSE) ₂	GGSEGGSE
79	L15	(ST) ₃ G	STSTSTG

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
81	L17	(GGGGS) ₅	GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GS
82	L18	(GGGGS) ₃ G	GGGGS GGGGS GGGGS GSG
83	L19	(GP) ₃ G	GPGPGPG
84	L20	(GP) ₅ G	GPGPGPGPGPG
85	L21	P(ST) ₃	PSTSTST
86	L22	(PA) ₃	PAPAPA
87	L23	(PA) ₆	PAPAPAPAPAPA
88	L24	(PA) ₉	PAPAPAPAPAPAPAPAPA
216	L25	(GGGGS) ₃	GGGGS GGGGS GGGGS
217	L26	(ED) ₅	EDEDEDED
218	L27	(ED) ₃	EDEDED
219	L28	(ED) ₄	EDEDEDED
220	L29	(ED) ₆	EDEDEDEDED
221	L30	(GSP) ₄ GS	GSPGSPGSPGSPGS
397	L31	(ED) ₅ G	EDEDEDEDEDG
Extensão Exemplar para Sequências de Núcleo de Adnectin®			
89	SABA1.1	Sequência de núcleo 1 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
90	SABA1.2	Sequência de núcleo 1 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT8 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEDEDEDEDED
91	SABA1.3	Sequência de núcleo 1 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT9 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEDEDEDEDEDHHH- HHH
222	SABA1.4	Sequência de núcleo 1 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT2 e AdCT12	GVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY EQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPY SQTTATISGLKPGVDYTITV- YAVYGSKYYYPISINYRTE
223	SABA1.5	Sequência de núcleo 1 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT7	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITV- YAVYGSKYYYPISINYRTE

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
224	SABA1.6	Sequência de núcleo 1 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT12	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIDKPSQ
225	SABA1.7	Sequência de núcleo 1 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITV- YAVYGSKYYYPISINYRTEI
92	SABA2.1	Sequência de núcleo 2 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWPKY DKTGHYYRITYGETGGNSPVQEFTVP TRQTTATISGLKPGVDYTITVYAVSKDD YYPHEHRPISINYRTEIDKPSQH-HH HH
93	SABA3.1	Sequência de núcleo 3 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSND GPGLSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP SSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVSYTT KKAYSAGPISINYRTEIDKPSQH-HH HH
94	SABA4.1	Sequência de núcleo 4 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEMVAATPTSLISWED DSYYSRYRITYGETGGNSPVQEFTV PSDLYTATISGLKPGVDYTITVYAVTYD VTDLIMHEPISINYRTEIDKPSQH-HH HH
95	SABA5.1	Sequência de núcleo 5 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWEDD SYYSRYRITYGETGGNSPVQEFTVPS DLYTATISGLKPGVDYTITVYAVTYDVT DLIMHEPISINYRTEIDKPSQH-HH HHHH
96	SABA6.1	Sequência de núcleo 6 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWYM DEYDVRYRITYGETGGNSPVQEFTV PNYYNTATISGLKPGVDYTITVYAVTRI KANNMYGPISINYRTEIDKPSQH-HH HHH
97	SABA7.1	Sequência de núcleo 7 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWNHL EHVARYRITYGETGGNSPVQEFTVP EYPTTATISGLKPGVDYTITVYAVTITML KYPTQSPISINYRTEIDKPSQH-HH HHHH
98	SABA8.1	Sequência de núcleo 8 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWGH YRRSGHYRITYGETGGNSPVQEFTV DPSSYTATISGLKPGVDYTITVYAVSKD DYYPHEHRPISINYRTEIDKPSQH-HH HHH

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
99	SABA9.1	Sequência de núcleo 9 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDAS HYERRYRYITYGETGGNSPVQEFTVP RYHHTATISGLKPGVDYTITVYAVTQA QEHYQPPISINYRTEIDKPSQH HHHHHH
100	SABA10.1	Sequência de núcleo 10 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWNSY YHSADYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YPPTTATISGLKPGVDYTITVYAVYSAK SYYPISINYRTEIDKPSQH HHHHHH
101	SABA11.1	Sequência de núcleo 11 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSKY SKHGHYYRITYGETGGNSPVQEFTVP SGNATATISGLKPGVDYTITVYAVEDT NDYPHTRPISINYRTEIDKPSQH HHH- HHH
102	SABA12.1	Sequência de núcleo 12 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHG EPDQTRYRITYGETGGNSPVQEFTV PPYRRATISGLKPGVDYTITVYAVTSG YTGHYQPISINYRTEIDKPSQH HHHHHH
103	SABA13.1	Sequência de núcleo 13 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSKY SKHGHYYRITYGETGGNSPVQEFTVD PSSYTATISGLKPGVDYTITVYAVSKDD YYPHEHRPISINYRTEIDKPSQH HHHH- HH
104	SABA14.1	Sequência de núcleo 14 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWYEP YTPHYYRITYGETGGNSPVQEFTVPG YYGTATISGLKPGVDYTITVYAVYGY QYTPISINYRTEIDKPSQH HHHHHH
105	SABA15.1	Sequência de núcleo 15 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSKY SKHGHYYRITYGETGGNSPVQEFTVP SGNATATISGLKPGVDYTITVYAVSDD NKYYHQHRPISINYRTEIDKPSQH HHH- HHH
106	SABA16.1	Sequência de núcleo 16 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWGH YRRSGHYYRITYGETGGNSPVQEFTV DPSSYTATISGLKPGVDYTITVYAVSKD DYYPHEHRPISINYRTEIDKPSQH HHH- HHH
107	SABA17.1	Sequência de núcleo 17 de Adnectin® tendo sequências termi	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSKY SKHGHYYRITYGETGGNSPVQEFTVP SGNATATISGLKPGVDYTITVYAVEDT

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
108	SABA18.1	Sequência de núcleo 18 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSL</u> LIWYEP GASVYYYRITYGETGGNSPVQEFTVP SYYHTATISGLKPGVDYTITVYAVYGY EYEPISINYRTEIDKPSQH HHHHH
109	SABA19.1	Sequência de núcleo 19 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSL</u> LIWQSY YAHSDYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YPPQTATISGLKPGVDYTITVYAVYAG SSYYPISINYRTEIDKPSQH HHHHH
110	SABA20.1	Sequência de núcleo 20 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSL</u> LIWGH YRRSGHYRITYGETGGNSPVQEFTV DPSSYTATISGLKPGVDYTITVYAVSKD DYYPHEHRPISINYRTEIDKPSQH HHH HHH
111	SABA21.1	Sequência de núcleo 21 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSL</u> LIWPEP GTPVYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPA YYGTATISGLKPGVDYTITVYAVYGY DYSPISINYRTEIDKPSQH HHHHH HHH
112	SABA22.1	Sequência de núcleo 22 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSL</u> LIWYRY EKTQHYYRITYGETGGNSPVQEFTVP PESGTATISGLKPGVDYTITVYAVYAG YEYPH THRPISINYRTEIDKPSQH HHH
113	SABA23.1	Sequência de núcleo 23 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSL</u> LIWVKS EEYYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPY YVHTATISGLKPGVDYTITVYAVTEYYY AGAVVSV PISINYRTEIDKPSQH HH
114	SABA24.1	Sequência de núcleo 24 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSL</u> LIWYDP YTYGSYYRITYGETGGNSPVQEFTVG PYTTTATISGLKPGVDYTITVYAVSYYY STQPISINYRTEIDKPSQH HHHHH HHH
115	SABA25.1	Sequência de núcleo 25 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSL</u> LIWSND GPGLSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP SSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVSYTT KKAYSAGPISINYRTEIDKPSQH HHH HH

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
116	SABA26 1	Sequência de núcleo 26 de Adnectin® tendo sequências terminais AdNT1 e AdCT1 com marcador His6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDPD YYKPDYYRITYGETGGNSPVQEFTVP RDYTTATISGLKPGVDYTITVYAVYSYY GYYPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
Sequências de FGF21 Exemplos			
117	FGF21	FGF21 de comprimento integral do tipo selvagem	MDSDETGFEHSGLWWSVLGALLGACQ AHPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDD AQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPES LLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPD GALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNV YQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRG PARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPD VGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
118	Núcleo de FGF21	Sequência de núcleo de FGF21	PLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHL EIREGTVGGAADQSPESLLQLKALKP GVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLH FDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHG LPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLP GLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSD- PLSMVGPSQGRSPSYA
Sequências N-terminais de FGF21 Exemplos			
119	FNT1	Líder Exemplo	MDSDETGFEHSGLWWSVLGALLGAC- QAHPIDSS
120	FNT2	Líder Exemplo	HPIPDSS
121	FNT3	Líder Exemplo	PIPDSS
122	FNT4	Líder Exemplo	DSS
123	FNT5	Líder Exemplo	IPDSS
124	FNT6	Líder Exemplo	PDSS
Extensões Exemplos para Sequência de Núcleo de FGF21			
125	FGF21v1	Variante 1 de FGF21: sequência de núcleo de FGF21 tendo um marcador His6 seguida por uma sequência líder FNT3 e um S C-terminal	MHHHHHHPIPDSSPLLQFGGQVRQRY LYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAAD QSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFL CQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELL EDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHR DPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGIL APQPPDVGSSDPLSMVGPSQ- GRSPSYAS

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
126	FGF21v2	Variante 2 de FGF21	MHPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDD AQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPES LLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPD GALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNV YQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRG PARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPD VGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAHHH- HHH
127	FGF21v3	Variante 3 de FGF21	MHPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDD AQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPES LLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPD GALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNV YQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRG PARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPD VGSSDPLSMVGPSQGRSPSYASHH- HHHH
128	FGF21v4	Variante 4 de FGF21	MHHHHHHPIPDSSPLLQFGGQVRQRY LYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAAD QSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFL CQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELL EDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHR DPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGIL APQPPDVGSSDPLSMVGPSQ- GRSPSYA
129	FGF21v5	Variante 5 de FGF21	MHHHHHHHDSSPLLQFGGQVRQRYLY TDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQS PESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQ RPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLED GYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDP APRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAP QPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPS- YAS
130	FGF21v6	Variante 6 de FGF21	MHHHHHHHIPDSSPLLQFGGQVRQRYL YTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQ SPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLC QRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLE DGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRD PAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILA PQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPS- YAS

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
131	FGF21v7	Variante 7 de FGF21	MHHHHHPLLQFGGQVRQRYLYTDD AQQTEAHLEIREDDGTGGAADQSPES LLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPD GALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNV YQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRG PARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPD VGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
Fusões Exemplares: X _{AdL} -SABA-X _{AdT} -X _{LK} -X _{FL} -FGF21			
132	SABA1-FGF21v1	Variante 1 de SABA1-FGF21: sequência de núcleo 1 de SABA tendo uma sequência líder AdNT1 e sequência de cauda AdCT7 seguidas por um ligante (GS) ₇ que se une a uma sequência de núcleo de FGF21 tendo uma sequência líder FNT3 de FGF21 e um S C-terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQSGSGSGSGSG SGSGSGPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLY TDDAQQTEAHLEIREDDGTGGAADQS PESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQ RPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLED GYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDP APRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAP QPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPS- YAS
133	SABA1-FGF21v2	Variante 2 de SABA1-FGF21, vide descrição similar para a variante 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIDKPSQHSHHHHHHSGSG SGSGSGSGSGSGSHPIPDSSPLLQFGGQ VRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDDGTG GAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGV KTSRFLCQRPDGAALYGSLHFDPEACS FRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPG NKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPAL PEPPGILAPQPPDVGSSD- PLSMVGPSQGRSPSYA

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
134	SABA1- FGF21v3	Variante 3 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYPISINYRTEIDKPSQH HHHH <u>GSG</u> <u>SGSGSGSGSGS</u> PIPDSSPLLQFGGQV RQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVG GAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKT SRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSF ELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNK SPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEP PGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQ- GRSPSYAS
135	SABA1- FGF21v4	Variante 4 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYPISINYRTEIDKPSGGSGSGSGSG <u>SGSGS</u> PIPDSSPLLQFGGQVRQRYLY TDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQS PESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQ RPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLED GYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDP APRGPARGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAP QPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPS- YASHHHHHH
136	SABA1- FGF21v5	Variante 5 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYPISINYRTEIDKPSGGSGSGSGSG <u>SGSGS</u> HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLY YTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQ SPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLC QRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLE DGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRD PAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILA PQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPS- YAHHHHHH

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
137	SABA1- FGF21v6	Variante 6 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIDKPSGGSGSGSGSG SGSGSPIDSSPLLQFGGQVRQRYLY TDDAQQTEAHLEIREDDGTGGAADQS PESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQ RPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLED GYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDP APRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAP QPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPS- YAS
138	SABA1- FGF21v7	Variante 7 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIDKPSGGSGSGSGSG SGSGSHPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLY YTDDAQQTEAHLEIREDDGTGGAADQ SPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLC QRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLE DGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRD PAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILA PQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPS- YA
139	SABA1- FGF21v8	Variante 8 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQH HHHHHHSGSG SGSGSGSGSGSGSPIDSSPLLQFGGQV RQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDDGTG GAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKT SRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSF ELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNK SPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEP PGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQ- GRSPSYAS

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
140	SABA1-FGF21v9	Variante 9 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYPISINYRTEI <u>GGSGSGSGS</u> PIPDSS PLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHL EIREDTVGGAADQSPESLLQLKALKP GVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLH FDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHG LPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLP GLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSD- PLSMVGPSQGRSPSYAS
141	SABA1-FGF21v10	Variante 10 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYPISINYRTEI <u>GGSGS</u> PIPDSSPLLQ FGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHL EIREDTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQ ILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPE ACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHL PGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPLP ALPEPPGILAPQPPDVGSSD- PLSMVGPSQGRSPSYAS
142	SABA1-FGF21v11	Variante 11 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYPISINYRTEIPIPDSSPLLQFGGQV RQRYLYTDDAQQTEAHL EIREDTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKT SRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSF RELLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNK SPHRDPAPRGPARFLPLPLPGLPPALPEP PGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQ- GRSPSYAS
143	SABA1-FGF21v12	Variante 12 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYPISINYRTEIHHHHHH <u>GSGSGSGS</u> PIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQ QTEAHL EIREDTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDG ALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVY QSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRG PARFLPLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDV

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
144	SABA1- FGF21v13	Variante 13 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIHHHHHH <u>GSGS</u> PIPDS <u>SPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAH</u> LEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALK PGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSL HFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAH GLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLP LPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSD- PLSMVGPSQGRSPSYAS
145	SABA1- FGF21v14	Variante 14 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIHHHHHHPIPDS <u>SPLL</u> <u>QFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIR</u> EDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVI QILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFD EACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPL HLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGL PPALPEPPGILAPQPPDVGSSD- PLSMVGPSQGRSPSYAS
146	SABA1- FGF21v15	Variante 15 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEDEDEDEDEDEPIPDS <u>SPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAH</u> LEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALK PGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSL HFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAH GLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLP LPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSD- PLSMVGPSQGRSPSYAS
147	SABA1- FGF21v16	Variante 16 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEDEDEDEDEDE <u>GSGS</u> <u>GSGS</u> PIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYT DDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSP ESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQR PDGALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGY NVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAP RGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
148	SABA1-FGF21v17	Variante 17 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIGSAAAAAAAAGSPI PDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQT EAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLK ALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALY GSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQS EAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGP FLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVG SDPLSMVGPSQGRSPSYAS
149	SABA1-FGF21v18	Variante 18 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIGSEGSEGSEGSEGS EPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDA QQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESL LQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPD GALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNV YQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRG PARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPD VGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
150	SABA1-FGF21v19	Variante 19 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIPASPASPASPAS PIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQ QTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLL QLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDG ALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVY QSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGP ARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDV GSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
151	SABA1-FGF21v20	Variante 20 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIGSPGSPGSPGSPGS PIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDA QQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESL LQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPD GALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNV YQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRG PARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPD

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
152	SABA1-FGF21v21	Variante 21 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI <u>IGSTVAAPSTVAAPS</u> PI <u>PDSS</u> PLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQT EAHLEIREDDGTGGAADQSPESLLQLK ALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALY GSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQS EAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGP ARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGS SDPLSMVGPSQGRSPSYAS
153	SABA1-FGF21v22	Variante 22 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI <u>IGGSEGGSE</u> PIPDSSP LLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLE IREDDGTGGAADQSPESLLQLKALKPG VIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHF DPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGL PLHLPGNKSPHRDPAPRGP ARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGS SDPLSMVGPSQGRSPSYAS
154	SABA1-FGF21v23	Variante 23 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI <u>ISTSTSTG</u> PIPDSSPLL QFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIR EDGTGGAADQSPESLLQLKALKPGVI QILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFD PEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPL HLPGNKSPHRDPAPRGP ARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGS SDPLSMVGPSQGRSPSYAS
155	SABA1-FGF21v24	Variante 24 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI <u>IEKPSQGGSGSGSGS</u> <u>PIPDSS</u> PLLQFGGQVRQRYLYTDDAQ QTEAHLEIREDDGTGGAADQSPESLL QLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDG ALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVY QSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGP ARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDV

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
156	SABA1- FGF21v25	Variante 25 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQGGSGSPIPDS SPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAH LEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALK PGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSL HFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAH GLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLP LPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSD- PLSMVGPSQGRSPSYAS
157	SABA1- FGF21v26	Variante 26 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQPIPDSSPLLQF GGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIRED GTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQI LGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPE ACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHL PGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPP ALPEPPGILAPQPPDVGSSD- PLSMVGPSQGRSPSYAS
158	SABA1- FGF21v27	Variante 27 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQH HHHHHHSGSG SGSGSPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLY TDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQS PESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQ RPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLED GYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDP APRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAP QPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPS- YAS
159	SABA1- FGF21v28	Variante 28 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQH HHHHHHSGSG SPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDA QQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESL LQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPD GALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNV YQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRG

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
160	SABA1-FGF21v29	Variante 29 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQH HHHHH PIPD <u>SSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEA</u> HLEIREDTVGGAADQSPESLLQLKAL KPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGS LHFDPACSFRELLLEDGYNVYQSEA HGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFL PLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSD PLSMVGPSQGRSPSYAS
161	SABA1-FGF21v30	Variante 30 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQ EDEDEDEDE <u>PIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQ</u> QTEAHLEIREDTVGGAADQSPESLL QLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDG ALYGS LHFDPACSFRELLLEDGYNVY QSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGP ARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDV GSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
162	SABA1-FGF21v31	Variante 31 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQ EDEDEDEDEDE <u>GSGSGSGS</u> PIPDSSPLLQFGGQVRQR YLYTDDAQQTEAHLEIREDTVGGAA DQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRF LCQRPDGALYGS LHFDPACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHR DPAPRGP ARFLPLPGLPPALPEPPGIL APQPPDVGSSDPLSMVGPSQ- GRSPSYAS
163	SABA1-FGF21v32	Variante 32 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQ GSAAAAAAAA <u>AGS</u> PIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTD DAQQTEAHLEIREDTVGGAADQSPE SLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRP DGALYGS LHFDPACSFRELLLEDGY NVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAP

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
164	SABA1- FGF21v33	Variante 33 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQ[GSEGSEGE] [GSEGSE]PIPDSSPLLQFGGQVRQRYL YTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQ SPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLC QRPDGYALYGLHFDPEACSFRELLLE DGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRD PAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILA PQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPS- YAS
165	SABA1- FGF21v34	Variante 34 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQ[PASPASP] [ASPAS]PIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYT DDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSP ESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQR PDGALYGLHFDPEACSFRELLLEDGY NVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAP RGPARGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP PDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
166	SABA1- FGF21v35	Variante 35 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQ[GSPGSPGSP] [GSPGSP]PIPDSSPLLQFGGQVRQRYL YTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQ SPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLC QRPDGYALYGLHFDPEACSFRELLLE DGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRD PAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILA PQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPS- YAS
167	SABA1- FGF21v36	Variante 36 de SA- BA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQ[GSTVAAPSTV] [AAPS]PIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTD DAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSP ESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRP DGALYGLHFDPEACSFRELLLEDGY

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
168	SABA1-FGF21v37	Variante 37 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYPISINYRTEIEKPSQ <u>GGSEGGSE</u> <u>PI</u> <u>PDSS</u> PLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQT EAHLEIREDDGTVGGAADQSPESLLQLK ALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALY GSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQS EAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAR FLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVG SDPLSMVGPSQGRSPSYAS
169	SABA1-FGF21v38	Variante 38 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYPISINYRTEIEKPSQ <u>STSTSTG</u> <u>PIPD</u> <u>SS</u> PLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEA HLEIREDDGTVGGAADQSPESLLQLKAL KPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGS LHFDPACSFRELLLEDGYNVYQSEA HGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFL PLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSD PLSMVGPSQGRSPSYAS
170	SABA5-FGF21v39	Variante 39 de SABA1-FGF21; vide descrição similar para a variante 1	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWEDD SYYSRYRITYGETGGNSPVQEFTVPS DLYTATISGLKPGVDYTITVYAVTYDVT DLIMHEPISINYRTEIEKPS <u>GGSGSGSG</u> <u>SGSGSGS</u> <u>PIPDSS</u> PLLQFGGQVRQRY LYTDDAQQTEAHLEIREDDGTVGGAAD QSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFL CQRPDGALYGS LHFDPACSFRELL EDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHR DPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGIL APQPPDVGSSDPLSMVGPSQ- GRSPSYASHHHHHH
Fusões Exemplos: X _{FL} -FGF21-X _{LK} -X _{AL} -SABA-X _{AT}			

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
171	FGF21-SABA1v1	Variante 1 de FGF21-SABA1: sequência de núcleo de FGF21 tendo uma sequência líder FNT3 e um S C-terminal seguido por um ligante G(GS) ₇ G que se une à sequência de núcleo 1 de SABA tendo sequência líder AdNT3 e uma cauda AdCT1 seguida por um marcador His6	MIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDA QQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESL LQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPD GALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNV YQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRG PARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPD VGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS[GGS] [GSGSGSGSGSGSG]VSDVPRDLEVVA ATPTSLISWHSYEEQNSYYRITYGET GGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGV DYTITVYAVYGSKYYYIPISINYR- TEIDKPSQHHHHHH
172	FGF21-SABA1v2	Variante 2 de FGF21-SABA1, vide descrição similar para a variante 1	MIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDA QQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESL LQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPD GALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNV YQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRG PARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPD VGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS[GGS] [GSGSGSGSGSGSG]VSDVPRDLEVVA ATPTSLISWHSYEEQNSYYRITYGET GGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGV DYTITVYAVYGSKYYYIPISINYRTEI- EKPSQHHHHHH
173	FGF21-SABA1v3	Variante 3 de FGF21-SABA1, vide descrição similar para a variante 1	MIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDA QQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESL LQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPD GALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNV YQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRG PARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPD VGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS[GGS] [GSGSGSGSGSGSG]VSDVPRDLEVVA ATPTSLISWHSYEEQNSYYRITYGET GGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGV DYTITVYAVYGSKYYYIPISINYRTEI- EKPSQ
Fusão de Trímero Exemplar: X _{FL} -FGF21-X _{LK} -X _{AL} -SABA-X _{AT} -X _{LK} -X _{FL} -FGF21			

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
174	FGF21-SABA1-FGF21v1	Uma fusão de trimero exemplar onde uma sequência compreendendo núcleo 1 de SABA é flanqueada por sequência de núcleo de FGF21, cada uma compreendendo sequências de extensão N e C únicas	MHHHHHHIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDDGTGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLSHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPNGKSPHRDPAPRGPAPFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYASGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTEIDKPSGGSGSGSGSGSGSGSPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDDGTGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLSHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPNGKSPHRDPAPRGPAPFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
Sequências e Fusões de GLP-1 e Exendina Exemplares			
226	GLP-1v1	Variante 1 de GLP-1: GLP-1(7-36), opcionalmente pode conter um grupo α -amida C-terminal	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR
227	GLP-1v2	variante 2 de GLP-1: GLP-1(7-37)	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG
228	Exendina-4	Exendina-4, opcionalmente pode conter um grupo α -amida C-terminal	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS
229	GLP-1-SABA1v1	Variante 1 de GLP-1-SABA1: GLP-1(7-37) com uma Met N-terminal, fundida a um ligante (GGGS) ₃ , fundida à SABA1.4	MHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRGGGGSGGGSGGGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE
230	GLP-1-SABA1v2	Variante 2 de GLP-1-SABA1: GLP-1(7-37) com uma Met N-terminal, fundida a	MHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRGDEDEDEDEDGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
231	SABA1-GLP-1v1	Variante 1 de SABA1-GLP-1: SABA1.5 fundida ao ligante (GGGGS) ₃ , fundido à GLP-1(7-37)	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTE <u>GGGGSGGGSGGGG</u> <u>S</u> HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIA- WLVKGRG
232	SABA1-GLP-1v2	Variante 2 de SABA1-GLP-1: SABA1.5 fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à GLP-1(7-37)	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTE <u>EDEDEDEDED</u> HAEGT FTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG
233	Exendina-4-SABA1v1	Variante 1 de Exendina-4-SABA1: Exendina-4 com uma Met N-terminal, fundida a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à SABA1.4	<u>MHGE</u> TFTSDLSKQMEEEAVRLFIEW LKNGGPSSGAPPPS <u>GGGGSGGGSGG</u> <u>GGGS</u> <u>GVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLIS WHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQE FTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAV YGSKYYYYPISINYRTE
234	Exendina-4-SABA1v2	Variante 1 de Exendina-4-SABA1: Exendina-4 com Met N-terminal fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à SABA1.4	<u>MHAEG</u> TFTSDVSSYLEGQAAKEFIAW LVKGRG <u>EDEDEDEDED</u> <u>GVSDVPRD</u> LE VVAATPTSLISWHSYYEQNSYYRITY GETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLK PGVDYTITVYAVYGSKYYYYPISINYRTE
235	SABA1-Exendina-4v1	Variante 1 de SABA1-Exendina-4: SABA1.5 fundida a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à Exendina-4	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTE <u>GGGGSGGGSGGGG</u> <u>S</u> HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIE- WLKNGGPSSGAPPPS
236	SABA1-Exendina-4v2	Variante 2 de SABA1-Exendina-4: SABA1.5 fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à Exendina-4	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTE <u>EDEDEDEDED</u> HGEFT FTSDLSKQMEEEAVRLFIE- WLKNGGPSSGAPPPS
Sequências e Fusões de Plectasina Exemplares			
237	Plec	Plectasina (Plec)	MGFGCNGPWDEDDMQCHNHCK- SIKGYKGGYCAKGGFVCKCY
238	SABA1-Plec	Núcleo de SABA1 com extensão AdNT1, fundido a um	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
239	Plec-SABA1	Plectasina, fundida a um núcleo de SABA1 com extensões AdNT3 e L26	MGFGCNGPWDEDDMQCHNHCKSIKG YKGGYCAKGGFVCKCYVSDVPRDLEV VAATPTSLISWHSYYEQNSYYRITYG ETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKP GVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE- DEDEDEDED
Sequências e Fusões de Progranulina e Atstrina Exemplos			
240	PRGNv1	Variante 1 de Progranulina (PRGN), a sequência de sinal está <u>sublinhada</u> e os elementos usados em Atstrina estão indicados em <i>letra minúscula/itálico/sublinhado pontilhado</i>	MWTLVSWVALTAGLVAGTRCPDGQF CPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPT TLRHLGGPCQVDAHCSAGHSCIFTV SGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRG FHCSADGRSCFQSGNNSVGAIQCPD SQFECPDFSTCCVMVDGSGGCCPMp <u>qasccedrvhccphgafcdlvhtrcrlptgthplakklp</u> <u>aqrtnravalssVMCPDARSRCPDGSTCC</u> ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCP QDTVCDLIQSKCLskenattdlltklpahtvgdv <u>kcdmevscpdgytccrlqsgawGCCPFTQAV</u> CCEDHIHCCPAGFTCDTQKGT <u>ceaggph</u> <u>qvpwmekapahlsldpqalkrdvpcdnvsscpss</u> <u>dtccqltsgewgccpipeavccsdhghccpqgytc</u> VAEGQCQRGSEIVAGLEKMPARRASL SHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGG SWACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYT CNVKARSCEKEVWSAQPATFLARSPH VGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNR QGWACCPYRQGVCCADRRHCCPAG FRCAARGTKCLRREAPRWDAPLRD- PALRQLL

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
241	PRGNv2	Variante 2 de PRGN: PRGN(21-588)	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCC RPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVDAHCS AGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGD GHHCCPRGFHCSADGRSCFQRSGNN SVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVDG SWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAF CDLVHTRCITPTGTHPLAKKLPARTN RAVALSSVMCPDARSRCPDGSTCCE LPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCP QDTVCDLIQSKCLSKENATDILLTKLP AHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQ SGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGF TCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAH LSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDT CCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQH CCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLEK MPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQ TCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQ HCCPAGYTCNVKARSCEKEVSAQPA TFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQ TCCRDNRQGWACCPYRQGVCCADR RHCCPAGFRCAARGTKCLRREA- PRWDAPLRDPALRQLL
242	ATST	Atstrrina (ATST)	PQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTR CITPTGTHPLAKKLPARTNRAVALSS SSKEDATDILLTKLPAHTVGDVKCDM EVSCPDGYTCCRLQSGAWCEQGPHQ VPWMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCD NVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIP

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
243	PRGN- SABA1v1	Variante 1 de PRGN- SABA1: PRGN(21- 588) com um Met N- terminal, fundida a um ligante (GGGS) ₃ , fundido à SABA1.4	MTRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSC CRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVDAHC SAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACG DGHHCPRGFHCSADGRSCFQRSGN NSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHG AFCDLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQR TNRAVALSSVMCPDARSRCPDGSTC CELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHC CPQDTVCDLIQSKCLSKENATDLLTK LPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRL QSGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPA GFTCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAP AHLSPDPQALKRDVPCDNVSSCPSS DTCCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQ HCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLE KMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVG QTCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDR QHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAPQ ATFLARSPHVGKDVCEGEGHFCHDN QTCCRDNRQGWACCPYRQGVCCAD RRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPR WDAPLRDPALRQLLGGGSGGGGSG GGSGVSDVPRDLEVVAATPTSLLIS WHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQE FTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVAV YGSKYYPISINYRTE

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
244	PRGN- SABA1v2	Variante 2 de PRGN- SABA1: PRGN(21- 588) com um Met N- terminal, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à SABA1.4	<u>M</u> TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSC CRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVDAHC SAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACG DGHHCPRGFHCSADGRSCFQRSGN NSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHG AFCDLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQR TNRVALSSSVMCPDARSRCPDGSTC CELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHC CPQDTVCDLIQSKCLSKENATDILLTK LPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRL QSGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPA GFTCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAP AHLSPDPQALKRDVPCDNVSSCPSS DTCCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQ HCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLE KMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVG QTCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDR QHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAPQ ATFLARSPHVGKDVCEGEGHFCHDN QTCCRDNRQGWACCPYRQGVCCAD RRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPR WDAPLRDPALRQLL <u>E</u> DEDEDEDED <u>G</u> V <u>S</u> DVPRD <u>L</u> EVVAATPTSLLISWHSYYEQ NSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQ TTATISGLKPGVDYTITV- YAVYGSKYYPISINYRTE

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
245	SABA1- PRGNv1	Variante 1 de SA- BA1-PRGN: SA- BA1.5, fundida a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à PRGN(21- 588)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEGGGGSGGGGSGGGG STRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSC CRPLLDKWPTTLRHLGGPCQVDAHC SAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACG DGHHCPRGFHCSADGRSCFQRSGN NSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHG AFCDLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQR TNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTC CELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHC CPQDTVCDLIQSKCLSKENATDILLTK LPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRL QSGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPA GFTCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAP AHLSPDPQALKRDVPCDNVSSCPSS DTCCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQ HCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLE KMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVG QTCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDR QHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAP ATFLARSPHVGKDVCEGEGHFCHDN QTCCRDNRQGWACCPYRQGVCCAD RRHCCPAGFRCAARGTKCLRREA- PRWDAPLRDPALRQLL

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
246	SABA1- PRGNv2	Variante 2 de SA- BA1-PRGN: SA- BA1.5, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à PRGN(21-588)	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSL LISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTE<u>EDEDEDEDED</u>TRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDK WPTTLSRHLGGPCQVDAHCSAGHSCI FTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCP RGFHCSADGRSCFQSRSGNNSVGAIQ CPDSQFECPDFSTCCVMVDGSWGCC PMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVH TRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVAL SSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCP QDTVCDLIQSKCLSKENATDILLTKLP AHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQ SGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGF TCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAH LSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDT CCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQH CCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLEK MPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQ TCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQ HCCPAGYTCNVKARSCEKEVWSAQPA TFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQ TCCRDNRQGWACCPYRQGVCCADR RHCCPAGFRCAARGTKCLRREA- PRWDAPLRDPALRQLL
247	ATST- SABA1v1	Variante 1 de ATST- SABA1: Atstrrina com um Met N- terminal, fundida a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à SABA1.4	MPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHT RCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALS SSSKEDATDILLTKLPAHTVGDVKCD MEVSCPDGYTCCRLQSGAWCEQGPH QVPWMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPC DNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIP <u>GGGGSGGGSGGGGS</u>GVSDVPRDL EVVAATPTSL LISWHSY YEQNSYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGL KPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYR- <u>TE</u>

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
248	ATST- SABA1v2	Variante 2 de ATST- SABA1: Atstrrina com um Met N- terminal, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à SABA1.4	MPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHT RCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALS SSSKEDATTDLLTKLPAHTVGDVKCD MEVSCPDGYTCCRLQSGAWCEQGPH QVPWMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPC DNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIP EDED EDED EDEDGVSDVPRDLEVVAATP TLLISWHSYEQNSYYRITYGETGGN SPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTI TVYAVYGSKYYYPISINYRTE
249	SABA1- ATSTv1	Variante 1 de SA- BA1-ATST: SA- BA1.5, fundida a um ligante (GGGS) ₃ , fundido à Atstrrin	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITITVYAVYGSK YYYPISINYRTEGGGSGGGSGGGG SPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHT RCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALS SSSKEDATTDLLTKLPAHTVGDVKCD MEVSCPDGYTCCRLQSGAWCEQGPH QVPWMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPC DNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIP
250	SABA1- ATSTv2	Variante 2 de SA- BA1-ATST: SA- BA1.5, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à Atstrrin	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITITVYAVYGSK YYYPISINYRTEEDED EDED EDED PQASC CEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTG THPLAKKLPAQRTNRAVALSSSSKEDA TTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPD GYTCCRLQSGAWCEQGPHQVPWME KAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSC PSSDTCCQLTSGEWGCCPIP
Sequências e Fusões de IFN Exemplares			
251	IFN λ v1	Variante 1 de IFN λ 1	GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQE LASFKKARDALEESLKLKNWSCSSPVF PGNWDRLRLQVRERPVALEALATLK VLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQ LQACIQPQPTAGPRPRGRLLHHLHRL QEAPKKESAGCLEASVTFNLFRLTRD LKYVADGNLCLRTSTHPEST
252	IFN λ v2	Variante 2 de IFN λ 1: IFN λ - da1 substituição de C171S	GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQE LASFKKARDALEESLKLKNWSCSSPVF PGNWDRLRLQVRERPVALEALATLK VLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQ LQACIQPQPTAGPRPRGRLLHHLHRL

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
253	IFN λ v3	Variante 3 de IFN λ 1: IFN λ 1, com 6 aminoácidos deletados do terminal N, e substituição de C165S	KPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFKK ARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWD LRLQVRERPVLEAELATLKVLEAAA GPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQ PQPTAGPRPRGRLLHHWLHRLQEAPK KESAGCLEASVTNLFRLLTRDLKY- VADGNLSLRTSTHPEST
254	IFN λ v4	Variante 4 de IFN λ 1: IFN λ 1, com 6 aminoácidos deletados do terminal N e substituições D161E e C165S	KPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFKK ARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWD LRLQVRERPVLEAELATLKVLEAAA GPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQ PQPTAGPRPRGRLLHHWLHRLQEAPK KESAGCLEASVTNLFRLLTRDLKY- VAEGNLSLRTSTHPEST
255	IFN λ v5	Variante 5 de IFN λ 1: IFN λ 1, com 6 aminoácidos deletados do terminal N, e substituições de G162A e C165S	KPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFKK ARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWD LRLQVRERPVLEAELATLKVLEAAA GPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQ PQPTAGPRPRGRLLHHWLHRLQEAPK KESAGCLEASVTNLFRLLTRDLKY- VADANLSLRTSTHPEST
256	IFN λ v6	Variante 6 de IFN λ 1: IFN λ 1 substituições D167E e C171S	GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQE LASFKKARDALEESLKLKNWSCSSPVF PGNWDLRLQVRERPVLEAELATLKV LEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQL QACIQPQPTAGPRPRGRLLHHWLHRL QEAPKKESAGCLEASVTNLFRLLTRD LKYVAEGNLSLRTSTHPEST
257	IFN λ v7	Variante 7 de IFN λ 1: IFN λ 1 com substituições G168A e C171S	GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQE LASFKKARDALEESLKLKNWSCSSPVF PGNWDLRLQVRERPVLEAELATLKV LEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQL QACIQPQPTAGPRPRGRLLHHWLHRL QEAPKKESAGCLEASVTNLFRLLTRD LKYVADANLSLRTSTHPEST
258	IFN λ -SABA1v1	Variante 1 de IFN λ -SABA1: IFN λ v1 com um Met N-terminal, fundido a um ligante (GGGGG) ₃ , fundido à SABA1.4	MGPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSP QELASFKKARDALEESLKLKNWSCSS PVFPGNWDLRLQVRERPVLEAELATL KVLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHI LSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLLHHWL HRLQEAPKKESAGCLEASVTNLFRL LTRDLKYVADGNLCLRTSTHPESTGGG GGGGGGGGGGGGVSDVPRDLEVVA

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
259	IFN λ - SABA1v2	Variante 2 de IFN λ - SABA1: IFN λ v2 com um Met N-terminal, fundido a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à SABA1.4	MGPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSP QELASFKKARDALEESLKLKNWSCSS PVFPGNWDLRLLQVRERPVALEAELA LTLKVLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHI LSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLHHWL HRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRL TRDLKYVADGNLSLRTSTHPESTGGG GGGGGGSGGGGS
260	IFN λ - SABA1v3	Variante 3 de IFN λ - SABA1: IFN λ v3 com um Met N-terminal, fundido a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à SABA1.4	MKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFK KARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNW DLRLLQVRERPVALEAELALTLKVLEA AAGPALEDVLDQPLHTLHHLSQLQACI QPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAP KKESAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKYV ADGNLSLRTSTHPESTGGGGSGGGG SGGGGS
261	IFN λ SA- BA1v4	Variante 4 de IFN λ - SABA1: IFN λ v4 com um Met N-terminal, fundido a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à SABA1.4	MKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFK KARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNW DLRLLQVRERPVALEAELALTLKVLEA AAGPALEDVLDQPLHTLHHLSQLQACI QPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAP KKESAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKYV AEGNLSLRTSTHPESTGGGGSGGGG SGGGGS
262	IFN λ - SABA1v5	Variante 5 de IFN λ - SABA1: IFN λ v5 com um Met N-terminal, fundido a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à SABA1.4	MKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFK KARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNW DLRLLQVRERPVALEAELALTLKVLEA AAGPALEDVLDQPLHTLHHLSQLQACI QPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAP KKESAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKYV ADANLSLRTSTHPESTGGGGSGGGG SGGGGS

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
263	IFN λ -SABA1v6	Variante 6 de IFN λ -SABA1: IFN λ v6 com um Met N-terminal, fundido a um ligante (GGGS) ₃ , fundido à SABA1.4	<u>M</u> GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSP QELASFKKARDALEESLKLKNWSCSS PVFPGNWDLRLLQVRERPVALEAELA LTLKVLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHI LSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLHHWL HRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRL TRDLKYVAEGNLSLRTSTHPESTGGG GSGGGGSGGGGSGVSDVPRDLEVVA ATPTSL LISWHSYEEQNSYYRITYGET GGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGV DYTITVYAVYGSKYYYPISINYRTE
264	IFN λ -SABA1v7	Variante 7 de IFN λ -SABA1: IFN λ v7 com um Met N-terminal, fundido a um ligante (GGGS) ₃ , fundido à SABA1.4	<u>M</u> GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSP QELASFKKARDALEESLKLKNWSCSS PVFPGNWDLRLLQVRERPVALEAELA LTLKVLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHI LSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLHHWL HRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRL TRDLKYVADANLSLRTSTHPESTGGG GSGGGGSGGGGSGVSDVPRDLEVVA ATPTSL LISWHSYEEQNSYYRITYGET GGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGV DYTITVYAVYGSKYYYPISINYRTE
265	IFN λ -SABA1v8	Variante 8 de IFN λ -SABA1: IFN λ v1 com um Met N-terminal, fundido a um ligante (ED) ₅ , fundido à SABA1.4	<u>M</u> GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSP QELASFKKARDALEESLKLKNWSCSS PVFPGNWDLRLLQVRERPVALEAELA LTLKVLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHI LSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLHHWL HRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRL TRDLKYVADGNLCLRTSTHPESTEDE DEDEDEDGVSDVPRDLEVVAATPTSL LISWHSYEEQNSYYRITYGETGGNSPV QEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVY AVYGSKYYYPISINYRTE
266	IFN λ -SABA1v9	Variante 9 de IFN λ -SABA1: IFN λ v2 com um Met N-terminal, fundido a um ligante (ED) ₅ , fundido à SABA1.4	<u>M</u> GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSP QELASFKKARDALEESLKLKNWSCSS PVFPGNWDLRLLQVRERPVALEAELA LTLKVLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHI LSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLHHWL HRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRL TRDLKYVADGNLSLRTSTHPESTEDE DEDEDEDGVSDVPRDLEVVAATPTSL LISWHSYEEQNSYYRITYGETGGNSPV QEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVY

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
267	IFN λ -SABA1 v10	Variante 10 de IFN λ -SABA1: IFN λ v3 com um Met N-terminal, fundido a um ligante (ED) ₅ , fundido à SABA1.4	<u>MKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFK</u> KARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNW DLRLLQVRERPVALEAELALTLKVLEA AAGPALEDVLDQPLHTLHHLSQLQACI QPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAP KKESAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKYV ADGNLSLRTSTHPEST <u>EDEDEDEDED</u> <u>GVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLLISWHSYY EQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPY SQTATISGLKPGVDYTITV- YAVYGSKYYPISINYRTE
268	IFN λ -SABA1 v11	Variante 11 de IFN λ -SABA1: IFN λ v4 com um Met N-terminal, fundido a um ligante (ED) ₅ , fundido à SABA1.4	<u>MKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFK</u> KARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNW DLRLLQVRERPVALEAELALTLKVLEA AAGPALEDVLDQPLHTLHHLSQLQACI QPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAP KKESAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKYV AEGNLSLRTSTHPEST <u>EDEDEDEDED</u> <u>GVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLLISWHSYY EQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPY SQTATISGLKPGVDYTITV- YAVYGSKYYPISINYRTE
269	IFN λ -SABA1 v12	Variante 12 de IFN λ -SABA1: IFN λ v5 com um Met N-terminal, fundido a um ligante (ED) ₅ , fundida à SABA1.4	<u>MKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFK</u> KARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNW DLRLLQVRERPVALEAELALTLKVLEA AAGPALEDVLDQPLHTLHHLSQLQACI QPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAP KKESAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKYV ADANLSLRTSTHPEST <u>EDEDEDEDED</u> <u>GVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLLISWHSYY EQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPY SQTATISGLKPGVDYTITV- YAVYGSKYYPISINYRTE
270	IFN λ -SABA1 v13	Variante 13 de IFN λ -SABA1: IFN λ v6 com um Met N-terminal, fundido a um ligante (ED) ₅ , fundido à SABA1.4	<u>MGPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSP</u> QELASFKKARDALEESLKLKNWSCSS PVFPGNWDLRLLQVRERPVALEAELA LTLKVLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHI LSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLHHWL HRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRL LTRDLKYVAEGNLSLRTSTHPEST <u>EDED</u> <u>EDEDED</u> <u>GVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLLI SWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQ EFTVPYSQTATISGLKPGVDYTITVYA

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
271	IFN λ -SABA1 v14	Variante 14 de IFN λ -SABA1: IFN λ v7 com um Met N-terminal, fundido a um ligante (ED) ₅ , fundido à SABA1.4	MGPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSP QELASFKKARDALEESLKLKNWSCSS PVFPGNWDLRLLQVRERPVALEAELA LTLKVLEAAAGPALEDVLDQPLHLTHHI LSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLHHWL HRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRL TRDLKYVADANLSLRTSTHPEST <u>EDED</u> <u>EDEDED</u> GVSDVPRDLEVVAATPTSLI SWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQ EFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYA VYGSKYYYPISINYRTE
272	SABA1-IFN λ v1	Variante 1 de SABA1-IFN λ : SABA1.5, fundida a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à IFN λ v1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTE <u>GGGGS</u> <u>GGGGS</u> <u>GGGGS</u> <u>S</u> GVPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQ ELASFKKARDALEESLKLKNWSCSSPV FPGNWDLRLLQVRERPVALEAELATL KVLEAAAGPALEDVLDQPLHLTHHILS QLQACIQPQPTAGPRPRGRLHHWLHR LQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRLTR DLKYVADGNLCLRTSTHPEST
273	SABA1-IFN λ v2	Variante 2 de SABA1-IFN λ : SABA1.5, fundida a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à IFN λ v2	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTE <u>GGGGS</u> <u>GGGGS</u> <u>GGGGS</u> <u>S</u> GVPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQ ELASFKKARDALEESLKLKNWSCSSPV FPGNWDLRLLQVRERPVALEAELATL KVLEAAAGPALEDVLDQPLHLTHHILS QLQACIQPQPTAGPRPRGRLHHWLHR LQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRLTR DLKYVADGNLSLRTSTHPEST*
274	SABA1-IFN λ v3	Variante 3 de SABA1-IFN λ : SABA1.5, fundida a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à IFN λ v3	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTE <u>GGGGS</u> <u>GGGGS</u> <u>GGGGS</u> <u>S</u> KPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFK KARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNW DLRLLQVRERPVALEAELATLKVLEA AAGPALEDVLDQPLHLTHHILSQLQACI QPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAP KKESAGCLEASVTFNLFRLTRDLKYV

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
275	SABA1-IFN λ v4	Variante 4 de SABA1-IFN λ : SABA1.5, fundida a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à IFN λ v4	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEGGGSGGGGSGGGG SKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFK KARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNW DLRLLQVRERPVALEAELATLKVLEA AAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACI QPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAP KKESAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKY- VAEGNLSLRTSTHPEST
276	SABA1-IFN λ v5	Variante 5 de SABA1-IFN λ : SABA1.5, fundida a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à IFN λ v5	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEGGGSGGGGSGGGG SKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFK KARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNW DLRLLQVRERPVALEAELATLKVLEA AAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACI QPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAP KKESAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKY- VADANLSLRTSTHPEST
277	SABA1-IFN λ v6	Variante 6 de SABA1-IFN λ : SABA1.5, fundida a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à IFN λ v6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEGGGSGGGGSGGGG SGPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQ ELASFKKARDALEESLKLKNWSCSSPV FPGNWDLRLLQVRERPVALEAELATL KVLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHILS QLQACIQPQPTAGPRPRGRLHHWLHR LQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRLLTR DLKYVAEGNLSLRTSTHPEST
278	SABA1-IFN λ v7	Variante 7 de SABA1-IFN λ : SABA1.5, fundida a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à IFN λ v7	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEGGGSGGGGSGGGG SGPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQ ELASFKKARDALEESLKLKNWSCSSPV FPGNWDLRLLQVRERPVALEAELATL KVLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHILS QLQACIQPQPTAGPRPRGRLHHWLHR LQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRLLTR

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
279	SABA1-IFN λ v8	Variante 8 de SABA1-IFN λ : SABA1.5, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à IFN λ v1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEEDEDDEDDEDGPVPT SKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFK KARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNW DLRLLQVRERPVALEAELALTLKVLEA AAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACI QPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAP KKEGAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKY- VADGNLCLRTSTHPEST
280	SABA1-IFN λ v9	Variante 9 de SABA1-IFN λ : SABA1.5, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à IFN λ v2	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEEDEDDEDDEDGPVPT SKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFK KARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNW DLRLLQVRERPVALEAELALTLKVLEA AAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACI QPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAP KKEGAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKY- VADGNLSLRTSTHPEST
281	SABA1-IFN λ v10	Variante 9 de SABA1-IFN λ : SABA1.5, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à IFN λ v3	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEEDEDDEDDEDKPTTT GKGCHIGRFKSLSPQELASFKKARDAL EESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLRLLQ VRERPVALEAELALTLKVLEAAAGPAL EDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPT AGPRPRGRLHHWLHRLQEAPKKEGSA GCLEASVTFNLFRLLTRDLKYVADGN- LSLRTSTHPEST
282	SABA1-IFN λ v11	Variante 11 de SABA1-IFN λ : SABA1.5, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à IFN λ v4	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEEDEDDEDDEDKPTTT GKGCHIGRFKSLSPQELASFKKARDAL EESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLRLLQ VRERPVALEAELALTLKVLEAAAGPAL EDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPT AGPRPRGRLHHWLHRLQEAPKKEGSA GCLEASVTFNLFRLLTRDLKYVAEGN-

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
283	SABA1-IFN λ v12	Variante 12 de SABA1-IFN λ : SABA1.5, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à IFN λ v5	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTE[<u>EDEDEDEDED</u>]KPTTT GKGCHIGRFKSLSPQELASFKKARDAL EESLKLKNWSCSSPVFPGNWDRLRLQ VRERPVALEAELALTLKVLEAAAGPAL EDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPT AGPRPRGRLHHWLHRLQEAPKKESA GCLEASVTFNLFRLLTRDLKYVADAN- LSLRTSTHPEST
284	SABA1-IFN v13	Variante 13 de SABA1-IFN λ : SABA1.5, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à IFN λ v6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTE[<u>EDEDEDEDED</u>]GPVPT SKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFK KARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNW DLRLLQVRERPVALEAELALTLKVLEA AAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACI QPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAP KKESAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKY- VAEGNSLRTSTHPEST
285	SABA1-IFN v14	Variante 13 de SABA1-IFN λ : SABA1.5, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à IFN λ v7	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTE[<u>EDEDEDEDED</u>]GPVPT SKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFK KARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNW DLRLLQVRERPVALEAELALTLKVLEA AAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACI QPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAP KKESAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKY- VADANLSLRTSTHPEST
Sequências e Fusões de IL-21 Exemplos			
286	IL21v1	Variante 1 de IL-21: IL-2 humana com a sequência lider nativa sublinhada	MDSSPGNMERIVICLMVIFLGLTVHKS <u>SSQGQDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVN</u> DLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQ KAQLKSANTGNNERIINVSIIKKLKRKPP STNAGRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHG- SEDS

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
287	IL21v2	Variante 2 de IL-21: IL-21 humana sem uma sequência líder	MQGQDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVN DLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQ KAQLKSANTGNNERIINVSIIKKLKRKPP STNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK EFLERFKSLLQKMIHQHLLSSRTHG- SEDS
288	IL21na1	Variante 1 da se- quência de ácido nucleico de IL-12: sequência de nucleo- tideo codificando a sequência de IL-21 humana com a líder nativa, a porção da sequência codifican- do a líder está subli- nhada; para expres- são em células de mamífero	<u>ATGGATTCCAGTCCTGGCAACATGG</u> <u>AGAGGATTGTCATCTGTCTGATGGTC</u> <u>ATCTTCTTGGGGACACTGGTCCACAA</u> <u>ATCAAGCTCCCAAGGTCAAGATCGC</u> CACATGATTAGAATGCGTCAACTTAT AGATATTGTTGATCAGCTGAAAAATT ATGTGAATGACTTGGTCCCTGAATTT CTGCCAGCTCCAGAAGATGTAGAGA CAAAGTGTGAGTGGTCAGCTTTTTCC TGTTTTCAGAAGGCCCAACTAAAGTC AGCAAATACAGGAAACAATGAAAGG ATAATCAATGTATCAATTAATAAGCT GAAGAGGAAACCACCTTCCACAAAT GCAGGGAGAAGACAGAAACACAGAC TAACATGCCCTTCATGTGATTCTTAT GAGAAAAAACCAACCAAGAATTCTCT AGAAAGATTCAAATCACTTCTCCAAA AGATGATTCATCAGCATCTGCTCTCT AGAACACACGGAAGTGAA- GATTCCTGA
289	IL21na2	Variante 2 de se- quência de ácido nucleico de IL21: sequência de nucleo- tideo codificando a sequência de IL-21 humana sem a se- quência líder; a se- quência foi parcial- mente otimizada no códon para expres- são em <i>E. coli</i>	ATGCAAGGTCAAGATCGCCACATGA TTAGAATGCGTCAACTTATAGATATT GTTGATCAGCTGAAAAATTATGTGAA TGACCTGGTTCCGGAATTCCTGCCG GCTCCGGAAGATGTTGAGACCAACT GTGAGTGGTCCGCTTCTCCTGTTTC CAGAAAGCCCAGCTGAAATCCGCAA ACACCGGTAACAACGAACGTATCATC AACGTTTCCATTAAAAAACTGAAACG TAAACCGCCGTCCACCAACGCAGGT CGTCGTCAGAAACACCGTCTGACCT GCCCCGTCCTGTGATTCTTATGAGAAA AAACCGCCGAAAGAATTCCTGGAAC GTTTCAAATCCCTGCTGCAGAAAATG ATTACACAGCACCTGTCCTCTCGTAC CCACGGTTCCGAAGATTCTGA

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
290	IL21- SABA1v1	Variante 1 de IL21- SABA1: IL21 com líder nativa, fundida a ligante (GGGS) ₃ , fundida à SABA1.4	MDSSPGNMERIVICLMVIFLGLTVHKS SSQGQDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVN DLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQ KAQLKSANTGNNERIINVSIIKKLKRKPP STNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED SGGGGSGGGGSGGGGS GVSDVPRD LEVVAATPTSLLISWHSYYEQNSYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGL KPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYR- TE
291	IL21- SABA1v2	Variante 2 de IL21- SABA1: IL21 sem um líder, fundida a um ligante (GGGS) ₃ , fundida à SABA1.4	MQGQDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVN DLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQ KAQLKSANTGNNERIINVSIIKKLKRKPP STNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED SGGGGSGGGGSGGGGS GVSDVPRD LEVVAATPTSLLISWHSYYEQNSYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGL KPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYR- TE
292	IL21- SABA1v3	Variante 3 de IL21- SABA1: IL21 com líder nativa, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundida à SABA1.4	MDSSPGNMERIVICLMVIFLGLTVHKS SSQGQDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVN DLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQ KAQLKSANTGNNERIINVSIIKKLKRKPP STNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED SEDEDEDEDED GVSDVPRDLEVVAAT PTSLLISWHSYYEQNSYYRITYGETGG NSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDY TITVYAVYGSKYYPISINYRTE
293	IL21- SABA1v4	Variante 4 de IL21- SABA1: IL21 sem uma líder, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundida à SABA1.4	MQGQDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVN DLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQ KAQLKSANTGNNERIINVSIIKKLKRKPP STNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPK EFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED SEDEDEDEDED GVSDVPRDLEVVAAT PTSLLISWHSYYEQNSYYRITYGETGG NSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDY TITVYAVYGSKYYPISINYRTE

SEQ ID.NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
294	SABA1-IL21v1	Variante 1 de SABA1-IL21: SABA1.5, fundida a um ligante (GGGGS) ₃ , fundida à IL-21 sem uma líder)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEGGGGSGGGGSGGGG SMQGQDRHMIRMRLIDIVDQLKNYV NDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCF QKAQLKSANTGNNERIIINVSIIKKLRKP PSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPP KEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHG- SEDS
295	SABA1-IL21v2	Variante 2 de SABA1-IL21: SABA1.5, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundida à IL-21 sem uma líder)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEEDEDEDEDEDMMQGQ DRHMIRMRLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLK SANTGNNERIIINVSIIKKLRKPPSTNAG RRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLER FKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS
Sequências e Fusões de Amilina Exemplares			
296	AMYv1	Variante 1 de Amilina (AMY): Amilina humana (com uma ligação dissulfeto Cys 2-7 e uma amidação C-terminal)	KCNTATCATQRLANFLVHSSNNF- GAILSSTNVGSNTY
297	AMYv2	Variante 2 de AMY: Pramlintida (com uma ligação dissulfeto Cys 2-7 e uma amidação C-terminal)	KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFG- PILPPTNVGSNTY
298	AMYv3	Variante 3 de AMY: Davalintida (com uma ligação dissulfeto Cys 2-7 e uma amidação C-terminal)	KCNTATCVLGRLSQELHRLQTY- PRTNTGSNTY
299	AMYv4	Variante 4 de AMY: UGP-281 (com uma ligação dissulfeto Cys 1-7 e uma amidação C-terminal)	CSNLSTCVLGKLSNELHKLNTY- PRTDVGANTY

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
300	AMYv5	Variante 5 de AMY: Amilina de rato (com uma ligação dissulfeto Cys 2-7 e uma amidação C-terminal)	KCNTATCATQRLANFLVRSSNNLGP-VLPPTNVGSNTY
301	AMYv6	Variante 6 de AMY: Amilina de Porco (com uma ligação dissulfeto Cys 2-7 e uma amidação C-terminal)	KCNMATCATQHLANFLDRSRNNLG-TIFSPTKVGSNTY
302	AMYv7	Variante 7 de AMY: Amilina de Felino (com uma ligação dissulfeto Cys 2-7 e uma amidação C-terminal)	KCNTATCATQRLANFLIRSSNNL-GAILSPTNVGSNTY
303	AMYv8	Variante 8 de AMY: Calcitonina de Sal-mão (com uma ligação dissulfeto Cys 1-7 e uma amidação C-terminal)	CSNLSTCVLGKLSNELHKLNTY-PRTNTGSGTP
304	SABA1-AMYv1	Variante 1 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.6, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à AMYv1, com amidação C-terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFVTP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQEDEDEDEDED KCNTATCATQRLANFLVHSSNNF-GAILSSTNVGSNTY
305	SABA1-AMYv2	Variante 1 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.7, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à AMYv1, com amidação C-terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFVTP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEDEDEDEDEDKCNTA TCATQRLANFLVHSSNNF-GAILSSTNVGSNTY

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
306	SABA1- AMYv3	Variante 3 de fusão de SABA-Amilina: SA- BA1.6, fundida a um ligante G(GS) ₄ , fun- dido à AMYv1, com amidação C-terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQGGSGSGSGS KCNTATCATQRLANFLVHSSNNF- GAILSSTNVGSNTY
307	SABA1- AMYv4	Variante 4 de fusão de SABA-Amilina: SA- BA1.7, fundida a um ligante G(GS) ₄ , fun- dido à AMYv1, com amidação C-terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEGGSGSGSGSKCNTA TCATQRLANFLVHSSNNF- GAILSSTNVGSNTY
308	SABA1- AMYv5	Variante 5 de fusão de SABA-Amilina: SA- BA1.6, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à AMYv2, com ami- dação C-terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQEDEDEDEDED KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFG- PILPPTNVGSNTY
309	SABA1- AMYv6	Variante 6 de fusão de SABA-Amilina: SA- BA1.7, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à AMYv2, com ami- dação C-terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEEDEDEDEDEDKCNTA TCATQRLANFLVHSSNNFG- PILPPTNVGSNTY
310	SABA1- AMYv7	Variante 7 de fusão de SABA-Amilina: SA- BA1.6, fundida a um ligante G(GS) ₄ , fun- dido à AMYv2, com amidação C-terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQGGSGSGSGS KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFG- PILPPTNVGSNTY
311	SABA1- AMYv8	Variante 8 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.7, fundida a um ligante G(GS) ₄ , fundido à AMYv2, com amidação C- terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEGGSGSGSGSKCNTA TCATQRLANFLVHSSNNFG- PILPPTNVGSNTY

SEQ ID.NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
312	SABA1- AMYv9	Variante 9 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.6, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à AMYv3, com amidação C- terminal	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQ <u>EDEDEDEDED</u> KCNTATCVLGRLSQELHRLQTY- PRTNTGSNTY
313	SABA1- AMYv10	Variante 10 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.7, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à AMYv3, com amidação C- terminal	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI <u>EDEDEDEDED</u> KCNTA TCVLGRLSQELHRLQTY- PRTNTGSNTY
314	SABA1- AMYv11	Variante 11 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.6, fundida a um ligante G(GS) ₄ , fundido à AMYv3, com amidação C- terminal	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQ <u>GGSGSGSGS</u> KCNTATCVLGRLSQELHRLQTY- PRTNTGSNTY
315	SABA1- AMYv12	Variante 12 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.7, fundida a um ligante G(GS) ₄ , fundido à AMYv3, com amidação C- terminal	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI <u>GGSGSGSGS</u> KCNTA TCVLGRLSQELHRLQTY- PRTNTGSNTY
316	SABA1- AMYv13	Variante 13 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.6, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à AMYv4, com amidação C- terminal	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQ <u>EDEDEDEDED</u> CSNLSTCVLGKLSNELHKLNTY- PRTDVGANTY
317	SABA1- AMYv14	Variante 14 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.7, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à AMYv4, com amidação C- terminal	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI <u>EDEDEDEDED</u> CSNLS TCVLGKLSNELHKLNTYPRTDVGANTY

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
318	SABA1- AMYv15	Variante 15 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.6, fundida a um ligante G(GS) ₄ , fundido à AMYv4, com amidação C-terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQGGSGSGSGS CSNLSTCVLGKLSNELHKLNTY- PRTDVGANTY
319	SABA1- AMYv16	Variante 16 de fusão de: SABA1.7, fundida a um ligante G(GS) ₄ , fundido à AMYv4, com amidação C-terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI GGSGSGSGSCSNLS TCVLGKLSNELHKLNTYPRTDVGANTY
320	SABA1- AMYv17	Variante 17 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.6-Cys-X ₁ -AMYv1, com amidação C-terminal, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI- EKPSQC-X ₁ -KCNTATCATQRLANFLVH SSNFGAILSSSTNVGSNTY
321	SABA1- AMYv18	Variante 18 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.7-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -AMYv1, com amidação C-terminal, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI EDEDEDE- DEDGC-X ₁ -KCNTATCATQRLANFLVH SSNFGAILSSSTNVGSNTY
322	SABA1- AMYv19	Variante 19 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.6-Cys-X ₁ -AMYv2, com amidação C-terminal, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI- EKPSQC-X ₁ -KCNTATCATQRLANFLVH SSNFGPILPPTNVGSNTY
323	SABA1- AMYv20	Variante 20 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.7-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -AMYv2, com amidação C-terminal, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI EDEDEDE- DEDGC-X ₁ -KCNTATCATQRLANFLVH SSNFGPILPPTNVGSNTY

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
324	SABA1-AMYv21	Variante 21 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.6-Cys-X ₁ -AMYv3, com amidação C-terminal, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI- EKPSQ[C]-X ₁ -KCNTATCVLGRLSQELH RLQTYPRNTGSNTY
325	SABA1-AMYv22	Variante 22 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.7-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -AMYv3, com amidação C-terminal, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI[EDEDEDE]- [DEDGC]-X ₁ -KCNTATCVLGRLSQELHR LQTYPRNTGSNTY
326	SABA1-AMYv23	Variante 23 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.6-Cys-X ₁ -AMYv4, com amidação C-terminal, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI- EKPSQ[C]-X ₁ -CSNLSTCVLGKLSNELHK LNTYPRTDVGANTY
327	SABA1-AMYv24	Variante 24 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.7-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -AMYv4, com amidação C-terminal, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI[EDEDEDE]- [DEDGC]-X ₁ -CSNLSTCVLGKLSNELHKL NTYPRTDVGANTY
328	SABA1-AMYv25	Variante 24 de fusão de SABA-Amilina: SABA1.7-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -AMYv5, com amidação C-terminal e uma ponte dissulfeto entre os dois resíduos Cys sombreados, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI[EDEDEDE]- [DEDGC]-X ₁ -KCNTATCATQRLANFLVR SSNNLGPVLPPTNVGSNTY

Sequências de Fusões de PYY Exemplares

329	PYYv1	Variante 1 do peptídeo YY (PYY): PYY humano (com uma amidação C-	YPIKPEAPGEDASPEELNRYASLRH- YLNLVTRQRY
-----	-------	--	--

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
408	PYYv2	Variante 2 do peptídeo YY (PYY): PYY ₃₋₃₆ humano (com uma amidação C-terminal)	IKPEAPGEDASPEELNRYRYASLRH- YLNLVTRQRY
409	PYYv3	Variante 3 do peptídeo YY (PYY): PYY ₁₃₋₃₆ humano (com uma amidação C-terminal)	SPEELNRYRYASLRHYLNLVTRQRY
410	PYYv4	Variante 4 do peptídeo YY (PYY): PYY ₂₁₋₃₆ humano (com uma amidação C-terminal)	YASLRHYLNLVTRQRY
411	PYYv5	Variante 5 do peptídeo YY (PYY): PYY ₂₂₋₃₆ humano (com uma amidação C-terminal)	ASLRHYLNLVTRQRY
412	PYYv6	Variante 6 do peptídeo YY (PYY): PYY ₂₄₋₃₆ humano (com uma amidação C-terminal)	LRHYLNLVTRQRY
413	PYYv7	Variante 7 do peptídeo YY (PYY): PYY ₂₅₋₃₆ humano (com uma amidação C-terminal)	RHYLNLVTRQRY
414	PYYv8	Variante 8 do peptídeo YY (PYY): PYY _{13-36(L31)} humano (com uma amidação C-terminal)	SPEELNRYRYASLRHYLNLLTRQRY
415	PYYv9	Variante 9 do peptídeo YY (PYY): PYY _{21-36(L31)} humano (com uma amidação C-terminal)	YASLRHYLNLLTRQRY
416	PYYv10	Variante 10 do peptídeo YY (PYY): PYY _{21-36(L31)} humano (com uma amidação C-terminal)	ASLRHYLNLLTRQRY

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
417	PYYv11	Variante 11 do peptídeo YY (PYY): PYY _{24-36(L31)} humano (com uma amidação C-terminal)	LRHYLNLLTRQRY
418	PYYv12	Variante 12 do peptídeo YY (PYY): PYY _{25-36(L31)} humano (com uma amidação C-terminal)	RHYLNLLTRQRY
330	PYYv13	Variante 13 de PYY: PYY de babuíno (com uma amidação C-terminal)	YPIKPEAPGEDASPEELSRYYASLRH-YLNLVTRQRY
331	PYYv14	Variante 14 de PYY: PYY de cachorro (com uma amidação C-terminal)	YPAKPEAPGEDASPEELSRYYASLRHYLNLVTRQRY
332	PYYv15	Variante 15 de PYY: PYY de coelho (com uma amidação C-terminal)	YPSKPEAPGEDASPEELNRYIASLRHYLNLVTRQRY
333	PYYv16	Variante 16 de PYY: PYY de camundongo (com uma amidação C-terminal)	YPAKPEAPGEDASPEELSRYYASLRHYLNLVTRQRY
334	PYYv17	Variante 17 de PYY: PYY ₃₋₃₆ de camundongo (com uma amidação C-terminal)	AKPEAPGEDASPEELSRYYASLRH-YLNLVTRQRY
335	PYYv18	Variante 18 de PYY: PYY de Porco/Cachorro/Rato (com uma amidação C-terminal)	YPAKPEAPGEDASPEELSRYYASLRHYLNLVTRQRY
336	PYYv19	Variante 19 de PYY: PYY de vaca (com uma amidação C-terminal)	YPAKPQAPGEHASPDELNRYITSLRHYLNLVTRQRF
337	PYYv20	Variante 20 de PYY: PYY de galinha (com uma amidação C-terminal)	AYPPKPESPGDAASPEEIAQYFSALRHYINLVTRQRY

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
338	SABA1-PYYv1	Variante 1 de fusão de SABA1-PYY: SABA1.6, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundida a PYYv2, com amidação C-terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQEDEDEDEDED IKPEAPGEDASPEELNRYASLRH- YLNLVTRQRY
339	SABA1-PYYv2	Variante 2 de fusão de SABA1-PYY: SABA1.7, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundida a PYYv2, com amidação C-terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEDEDEDEDEDIKPEA PGEDASPEELNRYASLRHYLN- LVTRQRY
340	SABA1-PYYv3	Variante 3 de fusão de SABA1-PYY: SABA1.6, fundida a um ligante G(GS) ₄ , fundido a PYYv2, com amidação C-terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQGGSGSGSGS KPEAPGEDASPEELNRYASLRHYLN- LVTRQRY
341	SABA1-PYYv4	Variante 4 de fusão de SABA1-PYY: SABA1.7, fundida a um ligante G(GS) ₄ , fundido a PYYv2, com amidação C-terminal	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIGGSGSGSGSIKPEAP GEDASPEELNRYASLRHYLN- LVTRQRY
342	SABA1-PYYv5	Variante 5 de fusão de SABA1-PYY: SABA1.6-Cys-X ₁ -PYYv2, com amidação C-terminal, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQ-X ₁ -IKPEAPGEDASPEELNRY YASLRHYLNLVTRQRY
343	SABA1-PYYv6	Variante 6 de fusão de SABA1-PYY: SABA1.7-(ED) ₅ -Cys-X ₁ -PYYv2, com amidação C-terminal, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEDEDEDE DEDGC-X ₁ -IKPEAPGEDASPEELNRY ASLRHYLNLVTRQRY

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
344	SABA1-PYYv7	Variante 7 de fusão de SABA1-PYY: SABA1.7-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -PYYv17, com amidação C-terminal, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEI[DEDEDE] [DEGDC]-X ₁ -AKPEAPGEDASPEELSR YASLRHYLNLVTRQRY
SEquências e Fusões de PP Exemplares			
345	PPv1	Variante 1 de Polipeptídeo Pancreático: PP Humano/Macaco (com uma amidação C-terminal)	APLEPVYPGDNATPEQMAQYAADLR- RYINMLTRPRY
346	PPv2	Variante 2 de PP: PP de boi (com uma amidação C-terminal)	APLEPEYPGDNATPEQMAQYAAELR- RYINMLTRPRY
347	PPv3	Variante 3 de PP: PP de Porco/Cachorro (com uma amidação C-terminal)	APLEPVYPGDDATPEQMAQYAAELR- RYINMLTRPRY
348	PPv4	Variante 4 de PP: PP de Ovelha (com uma amidação C-terminal)	ASLEPEYPGDNATPEQMAQYAAELR- RYINMLTRPRY
349	PPv5	Variante 5 de PP: PP de Cavalo/Zebra (com uma amidação C-terminal)	APMEPVYPGDNATPEQMAQYAA- ELRRYINMLTRPRY
350	PPv6	Variante 6 de PP: PP de Gato/Leão/Tigre/Leopardo/Chita/Anta (com uma amidação C-terminal)	APLEPVYPGDNATPEQMAQYAAELR- RYINMLTRPRY
351	PPv7	Variante 7 de PP: PP de rinoceronte (com uma amidação C-terminal)	SPLEPVYPGDNATPEQMAQYAAELR- RYINMLTRPRY
352	PPv8	Variante 8 de PP: PP de porquinho-da-	APLEPVYPGDDATPQQMAQYAAE- MRRYINMLTRPRY

SEQ ID: NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
353	PPv9	Variante 9 de PP: PP de camundongo (com uma amidação C-terminal)	APLEPMYPGDYATPEQMAQYETQLR- RYINTLTRPRY
354	PPv10	Variante 10 de PP: PP de Rato (com uma amidação C- terminal)	APLEPMYPGDYATHEQRAQYETQLR- RYINTLTRPRY
355	PPv11	Variante 11 de PP: PP de Chinchila (com uma amidação C-terminal)	APLEPVYPGDNATPEQMAQYAAELR- RYINMLTRPRY
356	PPv12	Variante 12 de PP: PP de coelho (com uma amidação C- terminal)	APPEPVYPGDDATPEQMAEYVADLR- RYINMLTRPRY
357	PPv13	Variante 13 de PP: PP de ouriço (com uma amidação C- terminal)	VPLEPVYPGDNATPEQMAQYAAELR- RYINMLTRPRY
358	SABA1-PPv1	Variante 1 de fusão de SABA1-PP: SA- BA1.6, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à PPv1, com amida- ção C-terminal	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQ <u>EDEDEDEDED</u> APLEPVYPGDNATPEQMAQYAADLR- RYINMLTRPRY
359	SABA1-PPv2	Variante 2 de fusão de SABA1-PP: SA- BA1.7, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à PPv1, com amida- ção C-terminal	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEDEDEDEDEDAPLEP VYPGDNATPEQMAQYAADLRRYIN- MLTRPRY
360	SABA1-PPv3	Variante 3 de fusão de SABA1-PP: SA- BA1.6, fundida a ligante G(GS) ₄ , fun- dido a PPv1, com amidação C-terminal	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIEKPSQGGSGSGSGS APLEPVYPGDNATPEQMAQYAADLR- RYINMLTRPRY
361	SABA1-PPv4	Variante 4 de fusão de SABA1-PP: SA- BA1.7, fundida a ligante G(GS) ₄ , fun-	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY</u> YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITITVYAVYGSK YYYPISINYRTEGGSGSGSGSAPLEP

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
362	SABA1-PPv5	Variante 5 de fusão de SABA1-PP: SABA1.6-Cys-X ₁ -PPv1, com amidação C-terminal, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYYPISINYRTEI- EKPSQC-X ₁ -APLEPVYPGDNATPEQM AQYAADLRRYINMLTRPRY
363	SABA1-PPv6	Variante 6 de fusão de SABA1-PP: SABA1.7-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -PPv1, com amidação C-terminal, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYYPISINYRTEI EDEDEDE- DEDGC-X ₁ -APLEPVYPGDNATPEQMA QYAADLRRYINMLTRPRY
364	SABA1-PPv7	Variante 7 de fusão de SABA1-PP: SABA1.7-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -PPv9, com amidação C-terminal, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYYPISINYRTEI EDEDEDE- DEDGC-X ₁ -APLEPMYPGDYATPEQMA QYETQLRRYINTLTRPRY

Sequências e Fusões de Osteocalcina Exemplos:

365	OCNv1	Variante 1 de Osteocalcina (OCN): OCN Humana	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELN PDCDELADHIGFQEAYRRFYGPV
366	OCNv2	Variante 2 de OCN: hum_G316A	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELN PDCDKLADHIGFQEAYRRFYGPV
367	OCNv3	Variante 3 de OCN: hum_G353A	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELN PDCDELADHIGFQEAYQRFYGPV
368	OCNv4	Variante 4 de OCN: chimpanzé	YLYQWLGAPVPYPDTLEPRREVCELN PDCDELADHIGFQEAYRRFYGPV
369	OCNv5	Variante 5 de OCN: macaco rhesus	YLYQWLGAPAPYPDPLEPKREVCELN PDCDELADHIGFQEAYRRFYGPV
370	OCNv6	Variante 6 de OCN: gado	YLDHWLGAPAPYPDPLEPKREVCELN PDCDELADHIGFQEAYRRFYGPV
371	OCNv7	Variante 7 de OCN: cachorro	YLDHGLGAPVPYPDPLEPKREVCELN PNCDELADHIGFQEAYQRFYGPV
372	OCNv8	Variante 8 de OCN: porco	YLDHGLGAPAPYPDPLEPRREVCELN PDCDELADHIGFQEAYRRFYGIA
373	OCNv9	Variante 9 de OCN: ovelha	YLDPGLGAPAPYPDPLEPRREVCELN PDCDELADHIGFQEAYRRFYGPV
374	OCNv10	Variante 10 de OCN: ovelha	QLIDGQGAPAPYPDPLEPKREVCELNP PDCDELADHIGFQEAYRRFYGPV

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
376	OCNv12	Variante 12 de OCN: rato	YLNNGLGAPAPYPDPLEPHREVCEN PNCDELADHIGFQDAYKRIYGTTV
377	OCNv13	Variante 13 de OCN: galinha	HYAQDSGVAGAPPNPLEAQREVCES PDCDELADQIGFQEAYRRFYGPV
378	OCNv14	Variante 14 de OCN: <i>xenopus laevis</i>	SYGNNVGQGAAVGSPLESQREVCEL NPDCDELADHIGFQEAYRRFYGPV
379	SABA1- OCNv1	Variante 1 de fusão de SABA1-OCN: SABA1.5, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à OCNv1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYYPISINYRTEDEDEDEDEDEYLYQW LGAPVPYPDPLEPRREVCELNPDCDE LADHIGFQEAYRRFYGPV
380	SABA1- OCNv2	Variante 2 de fusão de SABA1-OCN: SABA1.5, fundida a um ligante (GGGGS) ₃ , fundido à OCNv1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYYPISINYRTEGGGSGGGSGGGG SYLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCEL NPDCDELADHIGFQEAYRRFYGPV
381	SABA1- OCNv3	Variante 3 de fusão de SABA1-OCN: SABA1.6-Cys-X ₁ - OCNv1, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYYPISINYRTEI- EKPSQC-X ₁ -YLYQWLGAPVPYPDPLE PRREVCELNPDCDELADHIGFQEA- YRRFYGPV
382	SABA1- OCNv4	Variante 4 de fusão de SABA1-OCN: SABA1.5, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à OCNv2	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYYPISINYRTEDEDEDEDEDEYLYQW LGAPVPYPDPLEPRREVCELNPDCDK LADHIGFQEAYRRFYGPV
383	SABA1- OCNv5	Variante 5 de fusão de SABA1-OCN: SABA1.5, fundida a ligante (GGGGS) ₃ , fundido à OCNv2	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYYPISINYRTEGGGSGGGSGGGG SYLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCEL NPDCDKLADHIGFQEAYRRFYGPV
384	SABA1- OCNv6	Variante 6 de fusão de SABA1-OCN: SABA1.6-Cys-X ₁ - OCNv2, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYITIVYAVYGSK YYYPISINYRTEI- EKPSQC-X ₁ -YLYQWLGAPVPYPDPLE

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
385	SABA1-OCNv7	Variante 7 de fusão de SABA1-OCN: SABA1.5, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à OCNv3	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTE <u>DEDEDEDEDE</u> YLYQW LGAPVPYPDPLEPRREVCELNPDCDE LADHIGFQEAYQRFYGPV
386	SABA1-OCNv8	Variante 8 de fusão de SABA1-OCN: SABA1.5, fundida a ligante (GGGS) ₃ , fundido à OCNv3	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTE <u>GGGGSGGGSGGGG</u> <u>S</u> YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCEL NPDCDELADHIGFQEAYQRFYGPV
387	SABA1-OCNv9	Variante 9 de fusão de SABA1-OCN: SABA1.6-Cys-X ₁ -OCNv3, onde X ₁ é Maleimida-PEG20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTE <u>L</u> <u>EKPSQ</u> <u>C</u> -X ₁ -YLYQWLGAPVPYPDPLE PRREVCELNPDCDELADHIGFQEAY- QRFYGPV
388	OCN-SABA1v1	Variante 1 de fusão de OCN-SABA1: OCNv1, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à SABA1.4, pode ter uma metionina N-terminal opcional	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELN PDCDELADHIGFQEAYRRFYGPV <u>EDE</u> <u>DEDEDED</u> GVSDVPRDLEVVAATPTSL LISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPV QEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVY AVYGSKYYYPISINYRTE <u>E</u>
389	OCN-SABA1v2	Variante 2 de fusão de OCN-SABA1: OCNv1, fundida a um ligante (GGGS) ₅ , fundido à SABA1.4, pode ter uma metionina N-terminal opcional	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELN PDCDELADHIGFQEAYRRFYGPV <u>GGG</u> <u>GSGGGSGGGGS</u> GVSDVPRDLEVVA ATPTSLISWHSYYEQNSYYRITYGET GGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGV DYTITVYAVYGSKYYYPISINYRTE <u>E</u>
390	OCN-SABA1v3	Variante 3 de fusão de OCN-SABA1: OCNv1-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -SABA1.4, onde X ₁ é Maleimida-PEG20, pode ter uma metionina N-terminal opcional	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELN PDCDELADHIGFQEAYRRFYGPV <u>E</u> <u>DEDEDE</u> <u>DE</u> <u>DGC</u> -X ₁ -GVSDVPRDLEVVAATPTSL LISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPV QEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVY AVYGSKYYYPISINYRTE <u>E</u>

SEQ ID NO	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
391	OCN-SABA1v4	Variante 4 de fusão de OCN-SABA1: OCNv2, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundida à SABA1.4, pode ter uma metionina N-terminal opcional	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELN PDCDKLADHIGFQEAYRRFYGPV[<u>EDE</u>] [<u>DEDEDE</u>]GVSDVPRDLEVVAATPTSL LISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPV QEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVY AVYGSKYYYPISINYRTE
392	OCN-SABA1v5	Variante 5 de fusão de OCN-SABA1: OCNv2, fundida a um ligante (GGGGs) ₃ , fundido à SABA1.4, pode ter uma metionina N-terminal opcional	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELN PDCDKLADHIGFQEAYRRFYGPV[<u>GGG</u>] [<u>GSGGGSGSGGGG</u>]GVSDVPRDLEVVA ATPTSL LISWHSYYEQNSYYRITYGET GGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGV DYTITVYAVYGSKYYYPISINYRTE
393	OCN-SABA1v6	Variante 6 da fusão de OCN-SABA1: OCNv2-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -SABA1.4, onde X ₁ é Maleimida-PEG20, pode ter uma metionina N-terminal opcional	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELN PDCDKLADHIGFQEAYRRFYGPV[<u>E</u>] [<u>DEDEDE</u>] [<u>DE</u> GGC-X ₁]-GVSDVPRDLEVVAATPTSL LISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPV QEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVY AVYGSKYYYPISINYRTE
394	OCN-SABA1v7	Variante 7 da fusão de OCN-SABA1: OCNv3, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à SABA1.4, pode ter uma metionina N-terminal opcional	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELN PDCDELADHIGFQEAYQRFYGPV[<u>EDE</u>] [<u>DEDEDE</u>]GVSDVPRDLEVVAATPTSL LISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPV QEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVY AVYGSKYYYPISINYRTE
395	OCN-SABA1v8	Variante 8 da fusão de OCN-SABA1: OCNv3, fundida a um ligante (GGGGs) ₃ , fundido à SABA1.4, pode ter uma metionina N-terminal opcional	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELN PDCDELADHIGFQEAYQRFYGPV[<u>GGG</u>] [<u>GSGGGSGSGGGG</u>]GVSDVPRDLEVVA ATPTSL LISWHSYYEQNSYYRITYGET GGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGV DYTITVYAVYGSKYYYPISINYRTE

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
396	OCN-SABA1v9	Variante 9 da fusão de OCN-SABA1: OCNv3-(ED) ₅ -Cys-X ₁ -SABA1.4, onde X ₁ é Maleimida-PEG20, pode ter uma metionina N-terminal opcional	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELN PDCDKLADHIGFQEAYRRFYGPV[E] [DEDEDE] [DEGGC]-X ₁ -GVSDVPRDLEVAATPTSL LISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPV QEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVY AVYGSKYYPISINYRTE
Sequências e Fusões de Apelina Exemplares			
419	APLVv1	Variante 1 de Apelina (APLN)	MNLRLCVQALLLWLSLTAVCGGSLM PLPDGNGLEDGNVRHLVQPRGSRNG PGPWQGGRRKFRRQRPRL- SHKGMPMF
420	APLNv2	Variante 2 de APLN: corresponde aos resíduos 42-77 de APLNv1	LVQPRGSRNGPGPWQGGRRKFRR- QRPRLSHKGMPMF
421	APLNv3	Variante 3 de APLN: corresponde aos resíduos 61-77 de APLNv1	KFRRQRPRLSHKGMPMF
422	APLNv4	Variante 4 de APLN: corresponde aos resíduos 65-77 de APLNv1	QRPRLSHKGMPMF
423	APLNv5	Variante 5 de APLN: corresponde aos resíduos 66-77 de APLNv1	RPRLSHKGMPMF
424	SABA1-APLNv1	Variante 1 da fusão de SABA1-APLN: SABA1.7, fundida a um ligante (ED) ₅ , fundido à APLNv4	MGVSDVPRDLEVAATPTSL LISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYPISINYRTE[DEDEDEDEDE]QRPR- LSHKGMPMF
425	SABA1-APLNv2	Variante 2 de fusão de SABA1-APLN: SABA1.6, fundida a um 6XHis e ligante (GS) ₇ , fundida à APLNv4	MGVSDVPRDLEVAATPTSL LISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYPISINYRTE[DKPSQHHHHH][GSG] [SGSGSGSGSGS]QRPRLSHKGMPMF
426	SABA1-APLNv3	Variante 3 de fusão de SABA1-APLN:	MGVSDVPRDLEVAATPTSL LISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP

SEQ ID NO:	Nome da Sequência	Descrição	Sequência
427	SABA1-APLNv4	Variante 4 de fusão de SABA1-APLN: SABA1.6, fundida a um 6XHis e ligante (GS) ₇ , fundido à A-PLNv2	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIDKPSQH HHHH[GSG] [SGSGSGSGSGS]LVQPRGSRNGPGP WQGGRRKFRQRPRLSHKGMPMF
428	SABA1-APLNv5	Variante 5 de fusão de SABA1-APLN: SABA1.6, fundida a ligante (GS) ₇ , fundido à APLNv2	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSK YYYPISINYRTEIDKPSQ[GSGSGSGSGS] [SGSGS]LVQPRGSRNGPGPWQGGR- RKFRQRPRLSHKGMPMF
429	APLN-SABA1v1	Variante 1 de fusão de APLN-SABA1: APLNv4, fundida a ligante (GS) ₇ , fundida à SABA1.4, pode ter uma metionina N-terminal opcional	QRPRLSHKGMPMF[GSGSGSGSGSGS] [GSGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHS YYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTV PYSQTTATISGLKPGVDYTITV- YAVYGSKYYYYPISINYRTE
430	APLN-SABA1v2	Variante 2 de fusão de APLN-SABA1: APLNv2, fundida a ligante (GS) ₇ , fundida à SABA1.4, pode ter uma metionina N-terminal opcional	LVQPRGSRNGPGPWQGGRRKFRQR RPRLSHKGMPMF[GSGSGSGSGSGSGS] [SGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITV- YAVYGSKYYYYPISINYRTE

Tabela 3. Certas sequências de ácido nucleico exemplares (SEQ ID NOs: 176-214 e 397-

407)

SEQ ID NO	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
176	299	SABA1-FGF21v2	atgggtgtttctgatgttccgctgatctggaagtgtgacgaaccccg accagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctattat cgcatcctatggtgaaaccggtggaatttccggttcaggaattacc gttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgggt gttgattataccattaccgtgatgcagtgatggcagcaaatattattacc gattagcattaattatcgaccgaaattgataaaccgagccagcatcat catcaccatcatggttagcggtagcgggtcaggtagcgggtctggtctggt agccatccgattccgtagctctccgctgctgcagtttggtggtcagggt cgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatc tggaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagctcc ggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaagccagggtgtattcagatt ctgggtgtaaaaccagccgtttctgtgcagcgtccggatggtgcactg tatggtagcctgcattttgatccggaagcatgcagcttctgtaactgctg ctggaagatggctataatgtgtatcagagcgaagcacatggtctgccgc tgcatttacctggtataaataatctccgcatcgtatccggcaccgcgtggc cggcacgttctgctctgctgctgctgctccggcactgccagaacct ccgggtattctggcaccgcagcctccggatgttggttagcagcgtatccgc tgtctatggttggtccgagccagggtcgtagcccagctatgca
177	299	SABA1-FGF21v3	atgggtgtttctgatgttccgctgatctggaagtgtgacgaaccccg accagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctattat cgcatcctatggtgaaaccggtggaatttccggttcaggaattacc gttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgggt gttgattataccattaccgtgatgcagtgatggcagcaaatattattacc gattagcattaattatcgaccgaaattgataaaccgagccagcatcat catcaccatcatggttagcggtagcgggtcaggtagcgggtctggtctggt agcccgattccgtagctctccgctgctgcagtttggtggtcagggtcgt cagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctg gaaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagctccgg aaagcctgctgcagctgaaagcactgaagccagggtgtattcagattct gggtgtaaaaccagccgtttctgtgcagcgtccggatggtgcactgta tggtagcctgcattttgatccggaagcatgcagcttctgtaactgctgct ggaagatggctataatgtgtatcagagcgaagcacatggtctgccgctg catttacctggtataaataatctccgcatcgtatccggcaccgcgtggc ggcacgttctgctctgctgctgctgctccggcactgccagaacctc cgggtattctggcaccgcagcctccggatgttggttagcagcgtatccgc tgtctatggttggtccgagccagggtcgtagcccagctatgcaagc

SEQ ID NO	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
178	299	SABA1-FGF21v4	atgggtgtttctgatgttccgcgtgatctggaagttgtgcagcaaccccg accagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctattat cgcattacctatggtgaaaccgggtggaattctccggttcaggaattacc gttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgggt gttgattataccattaccgtgatgcagtgatggcagcaaataattattacc gattagcattaattatcgaccgaaattgataaaccgagcgggtgtagc ggtagcgggtcaggtagcgggtctggttctggtagcccgattccggatag cttccgctgctgcagtttggtggcagggtctgcagcgttaictgtataccg atgatgcacagcagaccgaagcacatctggaaattcgtgaagatggc accgttgggtggtgcagcagatcagctccggaagcctgctgcagctg aaagcactgaagccaggtgtattcagattctgggtgtaaaaccagcc gttttctgtgcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgcattttgat ccggaagcatgcagcttctgtaactgctgctggaagatggctataatgt gtatcagagcgaagcacatggctgcccgtgcatttacctggtaataaat ctccgcacgtgatccggcaccgctgggtccggcacgtttctgcctctg cctggctgcctccggcactgccagaacctccgggtattctggcaccgc agcctccggatgttggtagcagcgaatccgctgtctatggttgggtccgagc cagggctgtagcccgagctatgcaagccatcatcatcaccatcat
179	299	SABA1-FGF21v5	atgggtgtttctgatgttccgcgtgatctggaagttgtgcagcaaccccg accagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctattat cgcattacctatggtgaaaccgggtggaattctccggttcaggaattacc gttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgggt gttgattataccattaccgtgatgcagtgatggcagcaaataattattacc gattagcattaattatcgaccgaaattgataaaccgagcgggtgtagc ggtagcgggtcaggtagcgggtctggttctggtagccatccgattccggat agcttccgctgctgcagtttggtggcagggtctgcagcgttaictgtata ccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaaattcgtgaagat ggcaccgttgggtggtgcagcagatcagctccggaagcctgctgcag ctgaaagcactgaagccaggtgtattcagattctgggtgtaaaaccag ccgttttctgtgcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgcattttg atccggaagcatgcagcttctgtaactgctgctggaagatggctataat gtgtatcagagcgaagcacatggctgcccgtgcatttacctggtaataa atctccgcacgtgatccggcaccgctgggtccggcacgtttctgcctct gcctggctgcctccggcactgccagaacctccgggtattctggcaccg cagcctccggatgttggtagcagcgaatccgctgtctatggttgggtccgag ccagggctgtagcccgagctatgcacatcatcatcaccatcat

SEQ ID NO	Comprimento-aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
180	300	FGF21-SABA1v1	atgccgattccggatagctctccgctgctgcagttgggtggtcagggtcgtc agcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctgg aaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagctccgga aagcctgctgcagctgaaagcactgaaaccgggtgtattcagattctg ggtgttaaaccagccgtttctgtgtcagcgtccggatggtgcactgtat gglagcctgcattttgatccggaagcatgcagcttctgtaactgtctgtg gaagatggctataatgtgtatcagagcgaagcacatggtctccgctgc atctgcctggtaataatctccgcatcgtgatccggcaccgctggtccg gcacgtttctgcccgtgctgtgctcctccggcactgccagaacctcc gggtattctggcaccgcagcctccggatgttggtagcagcgtatccgtgt ctatggttggtccgagccagggtcgtagcccagctatgcaagcgggtg gtagcggtagcgggttctggtagcgggtcagggtctggttctggtttctgat gttccgcgtgatctggaagtgtgtcagcaaccccgaccgcctgctgat tagctggcatagctattatgaacagaatagctattatcgacattacctatggt gaaaccgggtgtaattctccggtcaggaattaccgttccgtatagcca gaccaccgcaaccattagcgggtctgaagcctggtgtgattataccatt accgtgtatgcagtttatggcagcaaatattattatccgattagcattaatt atcgcacccgaaattgataaaccgagccagcatcatcatcaccatcat
181	303	SABA5-FGF21	atgggtgtttctgatgttccgctgatctggaagtgtgtcagcaaccccg accagcctgctgattagctgggaagatgatagctattatagccgtattat cgcattacctatggtgaaaccgggtgtaattctccggtcaggaatttacc gttccgagcgtatctgtataccgcaaccattagcgggtctgaaaccgggtg ttgactataccattaccgtttatgccgttacctatgacgttaccgatctgatt atgcatgaaccgatcagcattaattatcgacccgagattgataaaccga gcgggtggtagcggtagcgggtctggttagcgggtcagggtcaggtagccc gattccggatagctctccgctgctgcagtttgggtggtcagggtcgtcagcg ttatctgtatactgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaattc gtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagctccggaaagcc tgctgcagctgaaagcactgaaacctggtgtattcagattctgggtgta aaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatggtgcactgtatggtagc ctgcattttgatccggaagcatgcagcttctgtaactgctgtctggaagat ggctataatgtgtatcagagcgaagcacatggtctccgctgcactgtc ctggtataataatctccgcatcgtgatccggcaccgctggtccggcagc tttctgcccgtgctgtgctcctccggcactgctgaaccgcctggtatt ctggcaccgcagcctccggatgttggtagcagcgtatccgctgtctatggt tggccgagccagggtcgtagcccagctatgcaagccatcatcatcat caccattga

SEQ ID NO	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
182	184	FGF21v5	atgcatcatcatcaccatgatagctctccgctgctgcagtttggtggtc aggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagc acatctggaaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcag tctccggaagcctgctgcagctgaaagcactgaaaccgggtgtattc agattctgggtgttaaaccagccgtttctgtgcagcgtccggatggtg cactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgcagcttcgtgaac tgctgctggaagatggctataatgtgtatcagagcgaagcacatggcct gccgctgcatctgcctggtaataaatctccgcatcgtgatccggcaccg cgtggtccggcacgtttctgccgtgcctggtctgcctccggcactgcct gaaccgcctggtattctggcaccgcagcctccggatgttggtagcagcg atccgctgtctatggttggtccgagccagggctgtagcccgagctatgca agctga
183	489	FGF21- SABA1- FGF21v1	atgcatcaccaccatcatcatattccggatagcagtcctgctgcagttt ggtggcaggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagac cgaagcccactcggaaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagc agatcagagtcggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaaccg ggtgtattcagattctgggtgttaaaccagccgtttctgtgcagcgtcc ggatggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagctt cgtgaactgctgctggaagatggtataatgtttatcagagcgaagcac atggctcgtccgctgcatctgcctggtaataaaagtcggcatcgtgatccg gcaccgcgtggtccggcacgtttctgccgtgcctggtctgcctccggc actgcctgaaccgcctggtattctggcaccgcagcctccggatgttggtg gcagcgatccgctgagcatggttggtccgagccagggctgtagcccg gctatgcaagcggtagcgggtcaggtagcggtagtggtagcggcagcg gtagcgttagtgatgtccgctgatctggaagttgtgcagcaaccccg accagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctattat cgcattacctatggtgaaaccgggtgtaatagtcgggtcaggaaattac cgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaacctggt gttgattataccattaccgtgtatgcagtgatggcagcaaatattatcc gattagcatcaattatcgaccgaaattgataaaccgagcgggtggtagc ggttctggttcaggttcaggtagtggttctggtagtcggatagctcacctc tgctgcagtttggtggccaggctgcgccagcgtatctgtacacagatgat gccagcagacagaagcccactcggaaatccggaagatggtacag tggttggtgctgcccgtcagtcaccggaatcactgctgcagctgaaag ccctgaaacctggcgtgatccagatcctgggcgtgaaaacctcacgctt tctgtccagcgtcctgatggcgtctgtatggctcactgcattttgatcctg aagcctgctcatttcggaactgctgctggaagatggctataacgtgat cagtctgaagcccatggcttacctctgcatctgccaggcaacaaatcac ctcatcgtgatcctgccctcgcggctcgtcgttctgccactgccag gcctgcctccagccctgccagaacctccaggcatcctggcacctcagc cacctgatgtgggtcaagtgatccgctgtcaatggtgggtccgctcacag ggtcgtagtcctcttatgccagctga

SEQ ID NO:	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
184	293	SABA1-FGF21v1	atgggtgtttctgatgttccgcgtgatctggaagtgttcagcaaccccg accagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctattat cgcattacctatggtgaaaccgggtggtaattctccgggtcaggaattacc gttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgggt gttgattataccattaccgtgatgcagtgatggcagcaaatattattacc gattagcattaattatcgaccgaaattgaaaaaccgagccagggttag cggtagcgggtcaggtagcgggtctggtctgtagccgattccggata gctctccgctgctgcagtttggtggcaggttcgtagcgttaictgatacc gatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaattctgaagatgg caccgttggtggcagcagatcagctccggaagcctgctgcagctg aaagcactgaagccagggtgtattcagattctgggtgtaaaaccagcc gtttctgtgcagcgtccggatgggtcactgtatggtagcctgcatttgat ccggaagcatgcagcttctgtaactgctgctggaagatggctataatgt gtatcagagcgaagcacatggctgcccgtgcatttacctggtaataat ctccgcacgtgatccggcaccgctgggtccggcacggttctgcctctg cctggctgcctccggcactgccagaacctccgggtattctggcaccgc agcctccggatgttggttagcagcagatccgctgtctatggttggtccgagc cagggtcgtagcccagctatgcaagctga
185	283	SABA1-FGF21v9	atgggcgttagtgatgttccgcgtgatctggaagtgttcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgattacctatggtgaaaccgggtggtaalagtcgggtcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgggtgtagcggtagcgggt caggtagcccgattccggatagcagtcgctgctgcagtttggtggca gggtcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagca catctggaattcgtgaagatggcaccgttggtggcagcagatcaga gtccggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctgggtgtattca gattctgggtgttaaaaccagccgtttctgtgcagcgtccggatgggtc actgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagcttctggaactg ctgctggaagatgggtataatgtttatcagagcgaagctcatggctgccg ctgcactgcctggtaataaaagtcgcacgtgatccggcaccgctg gtccggcacgtttctgcctctgcctggtttacctccggcactgcctgaacc gcctggattctggcaccgcagcctccggatgttggttagcagcagatccg ctgagcatggttggtccgagccagggtcgtagcccagctatgcaagc tga

SEQ ID-NO	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
186	279	SABA1-FGF21v10	atgggcgttagtgatgtccgcgtgatctggaagtgttcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatcctatggtgaaaccggtggaatagtcgggtcaggaattta ccgttcgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctcgaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgggtgtagcggtagcccg attccggatagcagtcgcgtgctgcagtttggtggtcaggttcgtcagcgt tatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaattc gtgaagatggcaccgttggtggtcagcagatcagagtcggaaagc ctgctgcagctgaaagcactgaaacctggtgtattcagattctgggtgtt aaaaccagccgtttctgtgtcagcgtccggatggtgcactgtatggtag cctgcattttgatccggaagcatgtagctttcgtgaactgctgctggaaga tgggtataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgtgcatctgcct ggtaataaaagtccgcatcgtgatccggcaccgcgtggcggcacggtt ttctgcctctgcctggtttacctccggcactgcctgaaccgcctggtattctg gcaccgcagccctccgatgttggtagcagcgatccgctgagcatggttg gtccgagccagggtcgtagcccgagctatgaagctga
187	274	SABA1-FGF21v11	atgggcgttagtgatgtccgcgtgatctggaagtgttcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatcctatggtgaaaccggtggaatagtcgggtcaggaattta ccgttcgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctcgaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgacccgaaatcccgattccggatagcagtc cgctgctgcagtttggtggtcaggttcgtcagcgttatctgtataccgatga tgcacagcagaccgaagcacatctggaattcgtgaagatggcaccg ttggtggtcagcagatcagagtcgggaaagcctgctgcagctgaaag cactgaaacctggtgtattcagattctgggtgtaaaaccagccgtttct gtgtcagcgtccggatggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccgga agcatgtagctttcgtgaactgctgctggaagatgggtataatgtttatcag agcgaagctcatggtctgccgtgcatctgcctggtaataaaagtccgc atcgtgatccggcaccgcgtggcggcacggtttctgcctctgcctggtt acctccggcactgcctgaaccgcctggtattctggcaccgcagcctccg gatgttggtagcagcgatccgctgagcatggttggtccgagccagggtc gtagcccgagctatgaagctga

SEQ ID NO:	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
188	288	SABA1-FGF21v12	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagtggtgcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatcctatggtgaaaccggtggaatagtcgggtcaggaattta ccgtccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtcgaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgcaaccgaaatccatcaccaccatcatcatg gtacgggtagcgggtcaggtagcccgattccggatagcagtcgcgtgct gcagtttggtggtcagggtcgcagcgttatctgtataccgatgatgcaca gcagaccgaagcacatctggaattcgtaagatggcaccggtggtgg tgcagcagatcagagtcggaaagcctgctgcagctgaaagcactga aacctgggttattcagattctgggtgttaaaccagccggtttctgtgcag cgtccggatggtgcactgtatggttagcctgcattttgatccggaagcatgt agcttctggaactgctgctggaagatggttataatgtttatcagagcgaa gctcatggtctgcgctgcatctgcctggaataaaaagtcgcacgtgat ccggcaccgcgtggccggcacgtttctgcctctgcctggttacctccg gcactgcctgaaccgcctggtattctggcaccgcagcctccggatgttg gtagcagcagatccgctgagcatggttggtccgagccagggtcgtagcc cgagctatgcaagctga
189	284	SABA1-FGF21v13	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagtggtgcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatcctatggtgaaaccggtggaatagtcgggtcaggaattta ccgtccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtcgaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgcaaccgaaatccatcaccaccatcatcatg gtacgggtagcccgattccggatagcagtcgcgtgctgcagtttggtggt cagggtcgcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaag cacatctggaattcgtaagatggcaccggtggtggtgcagcagatca gagtcggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctggtgttatt cagattctgggtgttaaaccagccggtttctgtgcagcgtccggatggt gcactgtatggttagcctgcattttgatccggaagcatgtagcttctgtgaa ctgctgctggaagatggttataatgtttatcagagcgaagctcatggtctg ccgctgcatctgcctggaataaaaagtcgcacgtgatccggcaccgc gtggccggcacgtttctgcctctgcctggtttacctccggcactgcctga accgcctggtattctggcaccgcagcctccggatgttggttagcagcagat ccgctgagcatggttggtccgagccagggctgtagcccgagctatgca agctga

SEQ ID NO:	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
190	280	SABA1-FGF21v14	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagtgttgcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatcctatggtgaaaccggtggaatagtcgggtcaggaattta ccgtccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtcgaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatccatcaccaccatcatcatcc gattccggatagcagtcggctgctgcagtttgggtcagggtcgtcagc gttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaaat tcgtgaagatggcaccgttgggtggtgcagcagatcagagtcgggaaag cctgctgcagctgaaagcactgaaacctgggttattcagattctgggtgt taaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatgggtcactgtatggtag cctgcattttgatccggaagcatgtagctttcgtgaactgctgtggaaga tgggtataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgtgcatctgcct ggtaataaaagtccgcacgtgatccggcaccgctgggtccggcacggt ttctgcctctgcctgggttacctccggcactgcctgaaccgctggtattctg gcaccgcagcctccggatgttggttagcagcgatccgctgagcatggttg gtccgagccagggtcgtagcccgagctatgcaagctga
191	284	SABA1-FGF21v15	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagtgttgcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatcctatggtgaaaccggtggaatagtcgggtcaggaattta ccgtccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtcgaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaagatgaagatgaggac gaagatgaggatccgattccggatagcagtcggctgctgcagtttgggtg gtcagggtcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccga agcacatctggaaattcgtgaagatggcaccgttgggtggtgcagcagat cagagtcgggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctgggtt attcagattctgggtgttaaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatg gtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagctttcgtga actgctgctggaagatgggtataatgtttatcagagcgaagctcatggtct gccgctgcatctgcctggtaataaaagtccgcacgtgatccggcaccg cgtgggtccggcacggtttctgcctctgcctgggttacctccggcactgcctg aaccgcctggtattctggcaccgcagcctccggatgttggttagcagcga tccgctgagcatggttggtccgagccagggtcgtagcccgagctatgca agctga

SEQ ID NO	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
192	292	SABA1-FGF21v16	atgggcgtagtgatgtccgcgtgatctggaagtgtgagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatcattacgttggtgaaaccggtggaatagtcgggttcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgtgattataaccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat cctgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaagatgaagatgaggac gaagatgaggatggttagcggtagcgggtcaggtagcccgattccggat agcagtcgcctgctgcagtttgggtgcagggtcgcagcgttatctgtata ccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaaattcgtgaagat ggcaccggttgggtgcagcagatcagagtcgggaaagcctgctgca gctgaaagcactgaaacctgggtgtattcagattctgggtgtaaaacca gccgttttctgtgcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgcattt gatccggaagcatgtagcttctggaactgctgctggaagatggtataa tgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgcigcatctgcctggaataa aagtcgcctatcgtatccggcaccgcgtgggtccggcagctttctgcctc tgcttggtttacctccggcactgcctgaaccgcctggtattctggcaccgc agcctccggatgttggttagcagcagatccgctgagcatggttggtccgag ccagggtcgtagcccagctatgcaagctga
193	287	SABA1-FGF21v17	atgggcgtagtgatgtccgcgtgatctggaagtgtgagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatcattacgttggtgaaaccggtggaatagtcgggttcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgtgattataaccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcggtagcgcagcagcagca gccgctgcagcagccggtagcccgattccggatagcagtcgcctgctg cagtttgggtgcagggtcgcagcgttatctgtataccgatgatgcacag cagaccgaagcacatctggaaattcgtgaagatggcaccggtggtggt gcagcagatcagagtcgggaaagcctgctgcagctgaaagcactga aacctgggtgtattcagattctgggtgtaaaaccagccgtttctgtgcag cgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgt agcttctggaactgctgctggaagatggtataatgtttatcagagcgaa gctcatggtctgccgtcatctgcctggaataaaagtcgcctatcgtgat ccggcaccgcgtgggtccggcagctttctgcctctgcctggtttacctccg gcactgcctgaaccgcctggtattctggcaccgcagcctccggatgtg gtagcagcagatccgctgagcatggttggtccgagccagggtcgtagcc cgagctatgcaagctga

SEQ ID NO.	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
194	289	SABA1-FGF21v18	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagtgttgagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatctacatgggtaaaccggtggtaatagtcgggtcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtcgaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgacccgaaatcggtagtgaaggtagcgaa gggtcagaaggttctgaaggcagcgaaccgattccggatagcagtcgg ctgctgcagtttggtggcaggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatg cacagcagaccgaagcacatctggaaatcgtgaagatggcaccgtt gggtgtgcagcagatcagagtcgggaaagcctgctgcagctgaaagc actgaaacctggtgttattcagattctgggtgttaaaccagccgtttctgt gtcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaa gcatgtagctttcgtgaactgctgctggaagatgggtataatgtttatcaga gcgaagctcatggtctgccgtgcacatctgcctggaataaaaagtcgcat cgtgatccggcaccgcgtgggtccggcacgttttctgcctctgcctggtta cctccggcactgcctgaaccgcctggattctggcaccgcagcctccgg atgttgtagcagcgaatccgctgagcatggttggtccgagccagggtcg tagcccagctatgcaagctga
195	289	SABA1-FGF21v19	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagtgttgagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatctacatgggtaaaccggtggtaatagtcgggtcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtcgaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgacccgaaatccctgcaagtcgggcatcac cggcaagtcgggtagtccggcaagcccattccggatagcagtcgg ctgctgcagtttggtggcaggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatg cacagcagaccgaagcacatctggaaatcgtgaagatggcaccgtt gggtgtgcagcagatcagagtcgggaaagcctgctgcagctgaaagc actgaaacctggtgttattcagattctgggtgttaaaccagccgtttctgt gtcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaa gcatgtagctttcgtgaactgctgctggaagatgggtataatgtttatcaga gcgaagctcatggtctgccgtgcacatctgcctggaataaaaagtcgcat cgtgatccggcaccgcgtgggtccggcacgttttctgcctctgcctggtta cctccggcactgcctgaaccgcctggattctggcaccgcagcctccgg atgttgtagcagcgaatccgctgagcatggttggtccgagccagggtcg tagcccagctatgcaagctga

SEQ ID NO	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
196	289	SABA1-FGF21v20	atgggcgttagtgatgttccgcgtgatctggaagtgttcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatcattatggtgaaaccggtggtaatagtcgggtcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctcgaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcggtagtcgggttcaccgg gtagccctgggttccgggtagtcctccgattccggatagcagtcgcgtg ctgcagtttggtggcaggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatcac agcagaccgaagcacatctggaattcgtgaagatggcaccgttggtg gtgcagcagatcagagtcggaaagcctgctcagctgaaagcactg aaacctgggtgtattcagattctgggtgttaaaccagccgtttctgtgtca gcgtccggatgggtgcactgtatgtagcctgcattttgatccggaagcat gtagcttctgtaactgctgctggaagatgggtataatgtttatcagagcg aagctcatggctgcgcgtgccttggaataaaagtcgcgatcgt gatccggcaccgcgtggccggcacgtttctgcctctgcctggttacctc cggcactgcctgaaccgcctggtattctggcaccgcagcctccggatgt tggtagcagcagatccgctgagcatggttggtccgagccagggtcgtag cccgagctatgaagctga
197	288	SABA1-FGF21v21	atgggcgttagtgatgttccgcgtgatctggaagtgttcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatcattatggtgaaaccggtggtaatagtcgggtcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctcgaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcggtagcaccgttcagcac cgagcaccgttgcgcctccgtcaccgattccggatagcagtcgcgtgct gcagtttggtggcaggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcaca gcagaccgaagcacatctggaattcgtgaagatggcaccgttggtg tgcagcagatcagagtcggaaagcctgctcagctgaaagcactga aacctgggtgtattcagattctgggtgttaaaccagccgtttctgtgtcag cgtccggatgggtgcactgtatgtagcctgcattttgatccggaagcatgt agcttctgtaactgctgctggaagatgggtataatgtttatcagagcgaa gctcatggctgcgcgtgccttggaataaaagtcgcgatcgtgat ccggcaccgcgtggccggcacgtttctgcctctgcctggttacctccg gcactgcctgaaccgcctggtattctggcaccgcagcctccggatgtg gtagcagcagatccgctgagcatggttggtccgagccagggtcgtagcc cgagctatgaagctga

SEQ ID NO:	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
198	282	SABA1-FGF21v22	atgggcgttagtgatgtccgcgtgatctggaagttgtgcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatfacctatggtgaaaccggtggtaatagtcgggtcaggaattta ccgtccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctcgaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaacgggtgtagcgaaggtggta gtgaaccgattccggatagcagtcgctgctcagttggtggtcaggt cgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatc tggaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagagtc ggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctggtgttattcagatt ctgggtgttaaaccagccgtttctgtgtcagcgtccggatggtgcactg tatgtagcctgcattttgatccggaagcatgtagcttcgtgaactgctgc tggaagatggttataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgtgc atctgcctggtataaaaagtcgcacatcgtgatccggcaccgcgtggtcc ggcacgtttctgcctctgcctggttacctccggcactgcctgaaccgcct ggtattctggcaccgcagcctccggatgttggtagcagcgtatccgctga gcatggttggtccgagccagggctgtagcccgagctatgcaagctga
199	281	SABA1-FGF21v23	atgggcgttagtgatgtccgcgtgatctggaagttgtgcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatfacctatggtgaaaccggtggtaatagtcgggtcaggaattta ccgtccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctcgaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcagcaccagcaccagtacc ggtccgaltccggatagcagtcgctgctcagttggtggtcaggttcgt cagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctg gaaatcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagagtcg gaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctggtgttattcagattct gggtgttaaaccagccgtttctgtgtcagcgtccggatggtgcactgta tggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagcttcgtgaactgctgctg gaagatggttataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgtgcat ctgcctggtataaaaagtcgcacatcgtgatccggcaccgcgtggtccgg cacgtttctgcctctgcctggttacctccggcactgcctgaaccgcctgg tattctggcaccgcagcctccggatgttggtagcagcgtatccgctgagc atggttggtccgagccagggctgtagcccgagctatgcaagctga

SEQ ID NO	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
200	288	SABA1-FGF21v24	atgggcggttagtgatgttccgcgtgatctggaagtgttcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatcattacctatggtgaaaccggtggtaatagtcgggtcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaaaaaccgagccaagg tggtagcggtagcgggtcaggtagcccgattccggatagcagtcgcgtg ctgcagtttgggtgcaggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcac agcagaccgaagcacatctggaaattcgtgaagatggcaccgttggg gtgcagcagatcagagtcgggaaagcctgctcagctgaaagcactg aaacctggtgttattcagattctgggtgttaaaccagccgtttctgtgtca gcgtccggtatggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcat gtagcttctgtgaactgctgctggaagatggtataatgtttatcagagcg aagctcatggtctgcgctgcatctgcctggaataaaagtcgcgcatcgt gatccggcaccgcgtggtccggcacgtttctgcctctgcctggtttacctc cggcactgcctgaaccgcclggtattctggcaccgcagcctccggatgt tggtagcagcagatccgctgagcatggttgggtccgagccagggtcgtag cccgagctatgcaagctga
201	284	SABA1-FGF21v25	atgggcggttagtgatgttccgcgtgatctggaagtgttcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatcattacctatggtgaaaccggtggtaatagtcgggtcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaaaaaccgagccaagg tggttcaggtagcccgattccggatagcagtcgcgtgctgcagtttggg gtcaggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccga agcacatctggaaattcgtgaagatggcaccgttgggtggtgcagcagat cagagtcgggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctggtgtt attcagattctgggtgttaaaccagccgtttctgtgtcagcgtccggatg gtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagcttctgtga actgctgctggaagatggtataatgtttatcagagcgaagctcatggtct gccgctgcatctgcctggtaataaaagtcgcgcatcgtgatccggcaccg cgtgggtccggcacgtttctgcctctgcctggtttacctccggcactgcctg aaccgcclggtattctggcaccgcagcctccggatgttggtagcagcga tccgctgagcatggttgggtccgagccagggtcgtagcccgagctatgca agctga

SEQ ID NO:	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
202	279	SABA1-FGF21v26	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagtgttcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgattacctaaggtaaacccggtggtaatagtcgggttcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaaaaaccgagccaacc gattccggatagcagtcgctgctgcagtttgggtgcaggttcgtcagc gttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaat tcgtgaagatggcaccgttgggtgagcagatcagagtcgggaaag cctgctgcagctgaaagcactgaaacctgggttattcagattctgggtgt taaaaccagccgtttctgtgtcagcgtccggatgggtgactgtatggtag cctgcattttgatccggaagcatgtagctttcgtgaactgctgctggaaga tgggtataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgctgcatctgcct ggtaataaaagtccgcatcgtgatccggcaccgcgtgggtccggcacggt ttctgcctctgcctgggttacctccggcactgcctgaaccgcctggtattctg gcaccgcagcctccggatgttggtagcagcatccgctgagcatgggtg gtccgagccagggtcgtagcccagctatgcaagctga
203	293	SABA1-FGF21v27	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagtgttcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgattacctaaggtaaacccggtggtaatagtcgggttcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaaaaaccgagccaacat caccaccatcatcatggtagcggtagcgggtcaggtagcccattccgg atagcagtcgctgctgcagtttgggtgcaggttcgtcagcgttatctgta taccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaattcgtgaag atggcaccgttgggtgagcagatcagagtcgggaaagcctgctgc agctgaaagcactgaaacctgggttattcagattctgggtgttaaaacc agccgtttctgtgtcagcgtccggatgggtgactgtatggtagcctgcatt ttgatccggaagcatgtagctttcgtgaactgctgctggaagatgggtata atgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgctgcatctgcctggtaata aaagtccgcatcgtgatccggcaccgcgtgggtccggcacgtttctgcct ctgcctggtttacctccggcactgcctgaaccgcctggtattctggcaccg cagcctccggatgttggtagcagcatccgctgagcatgggtgggtccga gccagggtcgtagcccagctatgcaagctga

SEQ ID NO	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
204	289	SABA1-FGF21v28	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagtgtgagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgattacctaaggtaaacccggtggaatagtcgggtcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaaaaaccgagccaacat caccaccatcatcatgggtcaggtagcccgattccggatagcagtcggc tgcgcagtttgggtgcagggtcgcagcgttatctgtataccgatgatgc acagcagaccgaagcacatctggaattcgtgaagatggcaccgttg gtgtgcagcagatcagagtcgggaaagcctgctgcagctgaaagca ctgaaacctgtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccgtttctgtg tcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaag catgtagcttctgtaactgctgctggaagatgggtataatgtttatcagag cgaagctcatggctcgcgtgcacatgcctggtaataaaagtcgcacatc gtgatccggcaccgcgtggtcggcacgtttctgcctctgcctggtttac ctccggcactgcctgaaccgcctggtattctggcaccgcagccctccgga tgttggtagcagcatccgctgagcatggttggccgagccagggtcgt agcccgagctatgcaagctga
205	285	SABA1-FGF21v29	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagtgtgagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgattacctaaggtaaacccggtggaatagtcgggtcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaaaaaccgagccaacat caccaccatcatcatccgattccggatagcagtcggctgctgcagtttg tggcaggtcgcgcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccg aagcacatctggaattcgtgaagatggcaccgttgggtgcagcag atcagagtcgggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctggt gtattcagattctgggtgttaaaaccagccgtttctgtgctcagcgtccgg atggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagcttgc tgaactgctgctggaagatgggtataatgtttatcagagcgaagctcatg gtctgccgctgcacatgcctggtaataaaagtcgcacatcgtatccggca ccgcgtgggtccggcacgtttctgcctctgcctggtttacctccggcactgc ctgaaccgcctggtattctggcaccgcagccctccggatgttggtagcag ccatccgctgagcatggttgggtccgagccagggtcgtagcccgagctat gcaagctga

SEQ ID NO	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
206	289	SABA1-FGF21v30	atgggcgtagtgatgtccgcgtgatctggaagtgtgagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgattacctatggtgaaaccggtggaatagtcgggtcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaaaaaccgagccaaga agatgaggacgaggacgaagatgaggatccgattccggatagcagt ccgctgctgcagtttggtggtcaggttcgtcagcgttatctgtataccgatg atgcacagcagaccgaagcacatctggaattcgtgaagatggcacc gttggtggtgcagcagatcagagtcggaaagcctgctgcagctgaaa gcactgaaacctggtgttattcagattctgggtgtaaaaccagccgtttc tgtgcagcgtccggatggtgcactgtatggttagcctgcattttgatccgg aagcatgtagcttctgtaactgctgctggaagatggtataatgtttatca gagcgaagctcatggtctgccgtgcatctgcctggaataaaagtcg catcgtgatccggcaccgctggtccggcacgttttctgccttgctggt ttacctccggcactgcctgaaccgctggtattctggcaccgcagcctcc ggatgttggttagcagcatccgctgagcatggttggtccgagccagggt cgtagcccagctatgcaagctga
207	297	SABA1-FGF21v31	atgggcgtagtgatgtccgcgtgatctggaagtgtgagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgattacctatggtgaaaccggtggaatagtcgggtcaggaattta ccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaaaaaccgagccaaga agatgaggacgaggacgaagatgaggatggtagcgttagcgggtca ggtagcccgaattccggatagcagtcggctgctgcagtttggtggtcaggt tcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacat ctggaaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagagtc cggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctggtgttattcagat tctgggtgttaaaaccagccgttttctgtgcagcgtccggatggtgcact glatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagcttctgtaactgctg ctggaagatggtataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgtg catctgcctggaataaaagtcgcatcgtgatccggcaccgctggtc cggcacgttttctgccttgctggtttacctccggcactgcctgaaccgc ctggtattctggcaccgcagcctccggatgttggttagcagcatccgctg agcatggttggtccgagccagggtcgtagcccagctatgcaagctga

SEQ ID NO	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
208	292	SABA1-FGF21v32	atgggcggttagtgatgttccgcgtgatctggaagtgttcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgattacctaaggtaaaaccggtggaatagtcgggtcaggaattta ccgttcgctatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaaaaaccgagccaagg tagcgcagcagcagcagccgctgcagcagccgtagcccgattccg gatagcagtcggctgctgcagtttgggtgaggttcgtcagcgttatctgt ataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctgaaattcgtgaa gatggcaccgttgggtgagcagatcagagtcgggaaagcctgctg cagctgaaagcactgaaacctgggttattcagattctgggtgtaaac cagccgttttctgtgcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgca tttgatccggaagcatgtagctttcgtgaactgctgctggaagatgggtat aatgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgtgcactgcctggtaaat aaaagtcgcctatcgatccggcaccgcgtgggtccggcacggtttctgc ctctgcctgggttacctccggcactgcctgaaccgcctgggtattctggcac cgagccctccggatgttggttagcagcgtccgctgagcatggttggtcc gagccagggctgtagcccgagctatgcaagctga
209	294	SABA1-FGF21v33	atgggcggttagtgatgttccgcgtgatctggaagtgttcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgattacctaaggtaaaaccggtggaatagtcgggtcaggaattta ccgttcgctatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaaaaaccgagccaagg tagcgaaggtagtgaagggtcagaagggtctgaaggtagcgaaccgat tccggatagcagtcggctgctgcagtttgggtgaggttcgtcagcgtta tctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctgaaattcgt gaagatggcaccgttgggtgagcagatcagagtcgggaaagcct gctgcagctgaaagcactgaaacctgggttattcagattctgggtgtaa aaccagccgttttctgtgcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcct gcattttgatccggaagcatgtagctttcgtgaactgctgctggaagatgg ttataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgtgcactgcctgggt aataaaagtcgcctatcgatccggcaccgcgtgggtccggcacggtttct gcctctgcctgggttacctccggcactgcctgaaccgcctgggtattctggc accgcagccctccggatgttggttagcagcgtccgctgagcatggttggt ccgagccagggctgtagcccgagctatgcaagctga

SEQ ID NO:	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
210	294	SABA1-FGF21v34	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagtgtgagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgattacctatggtgaaaccggtggtaatagtcgggtcaggaattta ccgttccglatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcggtgatggcagcaaattattat ccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgaaaaaccgagccaacc ggcaagtccggcatcaccggcatctccggtagtccggcaagcccga ttccggatagcagtcgctgctgcagtttggtggtcaggttcgtcagcgtt atctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaattc gtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagagtcggaaaagc ctgctgcagctgaaagcactgaaacctgggttattcagattctgggtgtt aaaaccagccgttttctgtgtagcgtccggatggtgcactgtatggtag cctgcatttgatccggaagcatgtagcttctgtaactgctgctggaaga tggttataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgtgcatctgcct ggtaataaaagtccgcacgtgatccggcaccgcgtgggtccggcacggt ttctgcctctgcctggttacctccggcactgcctgaaccgcctggtattctg gcaccgcagcctccgatgttggttagcagcgatccgctgagcatggttg gtccgagccagggtcgtagcccagctatgcaagctga
211	294	SABA1-FGF21v35	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagtgtgagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgattacctatggtgaaaccggtggtaatagtcgggtcaggaattta ccgttccglatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgttgattataccattaccgtttatgcggtgatggcagcaaattattat ccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgaaaaaccgagccaagg tagccctggtagtccgggtcaccgggttctccgggtagccctccgattc cggatagcagtcgctgctgcagtttggtggtcaggttcgtcagcgttatc tgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaattcgtg aagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagagtcggaaaagcctg ctgcagctgaaagcactgaaacctgggttattcagattctgggtttaa accagccgttttctgtgtagcgtccggatggtgcactgtatggttagcctg catttgatccggaagcatgtagcttctgtaactgctgctggaagatggt ataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgtgcatctgcctggt ataaaagtccgcacgtgatccggcaccgcgtgggtccggcacgtttctg cctctgcctggttacctccggcactgcctgaaccgcctggtattctggca ccgcagcctccgatgttggttagcagcgatccgctgagcatggttggtc cgagccagggtcgtagcccagctatgcaagctga

SEQ ID NO	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
212	293	SABA1-FGF21v36	atgggcgtagtgatgtccgctgatctggaagttgtgcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgattacctatggtgaaaccggtggaatagtcgggttcaggaattta ccgttccglatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgttgattataccattaccggttatgctgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaaaaaccgagccaagg tagcaccgtgcagcaccgagcaccgtggcagcccctagcccattcc ggatagcagtcgctgctgcagtttggtggtcagggtcgtcagcgttatct gtataccgatgaigcacagcagaccgaagcacatctggaattcgtga agatggcaccgttggtggtgcagcagatcagagtcgggaaagcctgct gcagctgaaagcactgaaacctggtgtattcagattcgggtgttaaaa ccagccgtttctgtgcagcgtccggatggtgcactgtatgtagcctgc atttgatccggaagcatgtagctttcgtgaactgctgtggaagatggtt ataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgctgcatctgctggtta ataaaagtcgcatcgtgatccggcaccgctggtccggcacgtttctg cctctgctggtttacctccggcactgctgaaccgctggtattctggca ccgcagcctccggtatgttgtagcagcgalccgctgagcatggttggtc cgagccagggtcgtagcccagctatgcaagctga
213	287	SABA1-FGF21v37	atgggcgtagtgatgtccgctgatctggaagttgtgcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgattacctatggtgaaaccggtggaatagtcgggttcaggaattta ccgttccglatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgttgattataccattaccggttatgctgggtgatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaaaaaccgagccaagg tggtagcgaagggtgtagtaaccgattccggatagcagtcgctgctg cagtttggtggtcagggtcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacag cagaccgaagcacatctggaattcgtgaagatggcaccgttggtggt gcagcagatcagagtcgggaaagcctgctgcagctgaaagcactga aacctggtgtattcagattctgggtgttaaaaccagccgtttctgtgcag cgtccggatggtgcactgtatgtagcctgcatttgatccggaagcatgt agcttctggaactgctgctggaagatgggttaaatgtttatcagagcga gctcatggtctgctgcatctgctggttaataaaagtcgcatcgtgat ccggcaccgctggtccggcacgtttctgctgctggtttacctccg gcactgctgaaccgctggtattctggcaccgcagcctccggtatgtg gtagcagcgalccgctgagcatggttggtccgagccagggtcgtagcc cgagctatgcaagctga

SEQ ID NO:	Comprimento aa	Nome da Sequência	Sequência de DNA
214	286	SABA1-FGF21v38	atggcgtagtgatgtccgctgatctggaagtgtgcagcaacccc gaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatt atcgcatcattatggtgaaaccggtggaatagtcgggtcaggaattta ccgtccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctgaaaccgg gtgtgattataccattaccgtttatgcgggtatggcagcaaatattattat ccgattagcatcaattatcgaccgaaatcgaaaaaccgagccaaag caccagcaccagtaccggtccgattccggatagcagtcgctgctga gtttgggtgaggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagca gaccgaagcacatctggaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgc agcagatcagagtcggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaa cctgggttattcagattctgggtgttaaaccagccgtttctgtgcagcg tccggatggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtag cttctgtgaactgctgctggaagatggtataaigtttatcagagcgaagc tcatggtctgccgtgcatctgcctggtaataaaagtccgcatcgtgatcc ggcaccgctggtccggcacgtttctgcctctgcctggtttacctccggc actgctgaaccgctggtattctggcaccgcagcctccggatgttgga gcagcgatccgctgagcatggtggtccgagccaggtcgtagcccga gctatgcaagctga
437	187	FGF21v1	atgcatcatcatcaccatccgattccggatagcagcccgtctgtgc agtgtggcggccagggtcgctcagcgttatctgtataccgatgatgcgag cagaccgaagcgcatctggaattcgtgaagatggcaccgtgggcgg tgccgggatcagagcccggaaagcctgctgcagctgaaagcgtg aaaccgggctgattcagattctgggcgtgaaaaccagccgtttctgtg ccagcgtccggatggcgcgtgtatggcagcctgcattttgatccggaa gcgtgcagcttctggaactgctgctggaagatggctataacgtgatca gagcgaagcgcatggcctgccgtgcatctgccgggaacaaaagc ccgcatcgtgatccggcaccgctggtccggcacgtttctgccgtgcc gggtctgccgccagcactgccggaaccgccgggtattctggcaccgc agccgccggtggttagcagcgatccgctgtctatggtgggtccgag ccagggtcgtagcccagctatgcgagctaataa
398	187	FGF21v2	atgcatccgattccggatagcagcccgtctgtcagtttggcggccagg tgctcagcgttatctgtataccgatgatgcgagcagaccgaagcgc atctggaattcgtgaagatggcaccgtgggcgggtgcggcgatcaga gcccggaaagcctgctgcagctgaaagcgtgaaaccgggctgatt cagattctgggcgtgaaaaccagccgtttctgtgccagcgtccggatg gcgcgtgtatggcagcctgcattttgatccggaagcgtgcagcttctgt gaactgctgctggaagatggctataacgtgtatcagagcgaagcgcat ggcctgccgtgcatctgccgggaacaaaagcccgcatcgtgatcc ggcaccgctggtccggcacgtttctgccgtgccgggtctgcccca gcactgccggaaccgccgggtattctggcaccgcagccgccggtgtt ggtagcagcgatccgctgtctatggtgggtccgagccaggtcgtagc ccgagctatgcgcatcatcatcaccattaataa

REIVINDICAÇÕES

1. Polipeptídeo compreendendo um décimo domínio da fibronectina tipo III ($^{10}\text{Fn3}$), caracterizado pelo fato de que o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga a domínio I ou II de albumina do soro humano com uma K_D de 1 μM ou menos, e em que a meia-vida no soro do polipeptídeo na presença de albumina é pelo menos 5 vezes maior do que a meia-vida no soro do polipeptídeo na ausência de albumina do soro, e em que o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma sequência de aminoácido modificada em uma ou mais das alças BC, DE e FG com relação ao domínio $^{10}\text{Fn3}$ do tipo selvagem.
2. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à albumina do soro em uma faixa de pH de 5,5 a 7,4.
3. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o domínio $^{10}\text{Fn3}$ se liga à HSA com uma K_D de 200 nM ou menos em pH 5,5.
4. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que as alças BC, DE e FG do domínio $^{10}\text{Fn3}$ são selecionadas do grupo consistindo em
- (a) uma alça BC compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:5, uma alça DE compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:6 e uma alça FG compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:7;
 - (b) uma alça BC compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:9, uma alça DE compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:10 e uma alça FG compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:11;
 - (c) uma alça BC compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:13, uma alça DE compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:14 e uma alça FG compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:15;
 - (d) uma alça BC compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:17, uma alça DE compreendendo a sequência de ami-

noácido mostrada na SEQ ID NO:18 e uma alça FG compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:19;

(e) uma alça BC compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:21, uma alça DE compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:22 e uma alça FG compreendendo a sequência de aminoácido mostrada na SEQ ID NO:23.

5. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o domínio ¹⁰F_n3 compreende:

(i) uma sequência de aminoácidos pelo menos 70% idêntica à uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 4, 8, 12, 16, 20, e 24-44;

(ii) uma sequência de aminoácidos pelo menos 80% idêntica à uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 4, 8, 12, 16, 20, e 24-44;

(iii) uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica à uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 4, 8, 12, 16, 20, e 24-44;

(iv) uma sequência de aminoácidos pelo menos 90% idêntica à uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 4, 8, 12, 16, 20, e 24-44;

(v) uma sequência de aminoácidos pelo menos 95% idêntica à uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 4, 8, 12, 16, 20, e 24-44;

(vi) uma sequência de aminoácidos pelo menos 98% idêntica à uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 4, 8, 12, 16, 20, e 24-44; ou

(vii) uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 8, 12, 16, 20 e 24-44.

6. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o domínio ¹⁰F_n3 compreende SEQ ID NO:4.

7. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, caracterizado pelo fato de que o domínio ¹⁰F_n3 também se liga a uma

ou mais de albumina do soro de *rhesus* (RhSA), albumina do soro de macaco cinomólogo (CySA) ou albumina do soro de murino (MuSA).

5 8. Polipeptídeo compreendendo um décimo domínio da fibronectina tipo III ($^{10}\text{Fn3}$), caracterizado pelo fato de que o domínio $^{10}\text{Fn3}$ (i) compreende uma sequência de aminoácidos modificada em uma ou mais das alças AB, BC, CD, DE, EF e FG relativo ao domínio $^{10}\text{Fn3}$ selvagem, (ii) se liga a uma molécula alvo não ligada pelo domínio $^{10}\text{Fn3}$ selvagem, e (iii) compreende uma cauda compreendendo uma sequência $(\text{ED})_n$, em que n é um número inteiro de 3 a 7.

10 9. Polipeptídeo compreendendo um décimo domínio da fibronectina tipo III ($^{10}\text{Fn3}$), caracterizado pelo fato de que o domínio $^{10}\text{Fn3}$ (i) compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo consistindo em SEQ ID NOs:89-116 e 222-225.

15 10. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende ainda uma sequência N terminal compreendendo qualquer um de SEQ ID NOs:45-53.

20 11. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma sequência N terminal compreendendo SEQ ID NO:47.

12. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma sequência C terminal compreendendo qualquer um de SEQ ID NO:54-64 e 215.

25 13. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o domínio $^{10}\text{Fn3}$ compreende uma sequência C terminal compreendendo SEQ ID NO:62.

30 14. Polipeptídeo de fusão, caracterizado pelo fato de que compreende um décimo domínio de fibronectina tipo III ($^{10}\text{Fn3}$) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 e uma proteína heteróloga,.

15. Polipeptídeo de fusão de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a proteína heteróloga é FGF21.

16. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o polipeptídeo ou polipeptídeo de fusão como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15 e um veículo.

5 17. Ácido nucleico, caracterizado pelo fato de que codifica um polipeptídeo ou polipeptídeo de fusão como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 15.

18. Vetor, caracterizado pelo fato de que compreende um ácido nucleico como definido na reivindicação 17.

10 19. Célula hospedeira, caracterizada pelo fato de que compreende o ácido nucleico como definido na reivindicação 17.

15 20. Método para produzir um polipeptídeo ou polipeptídeo de fusão como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que compreende expressar o ácido nucleico como definido na reivindicação 17 em uma célula hospedeira como definida na reivindicação 19, e isolar o polipeptídeo ou polipeptídeo de fusão da célula.

Perfil PK HSA em camundongos nus

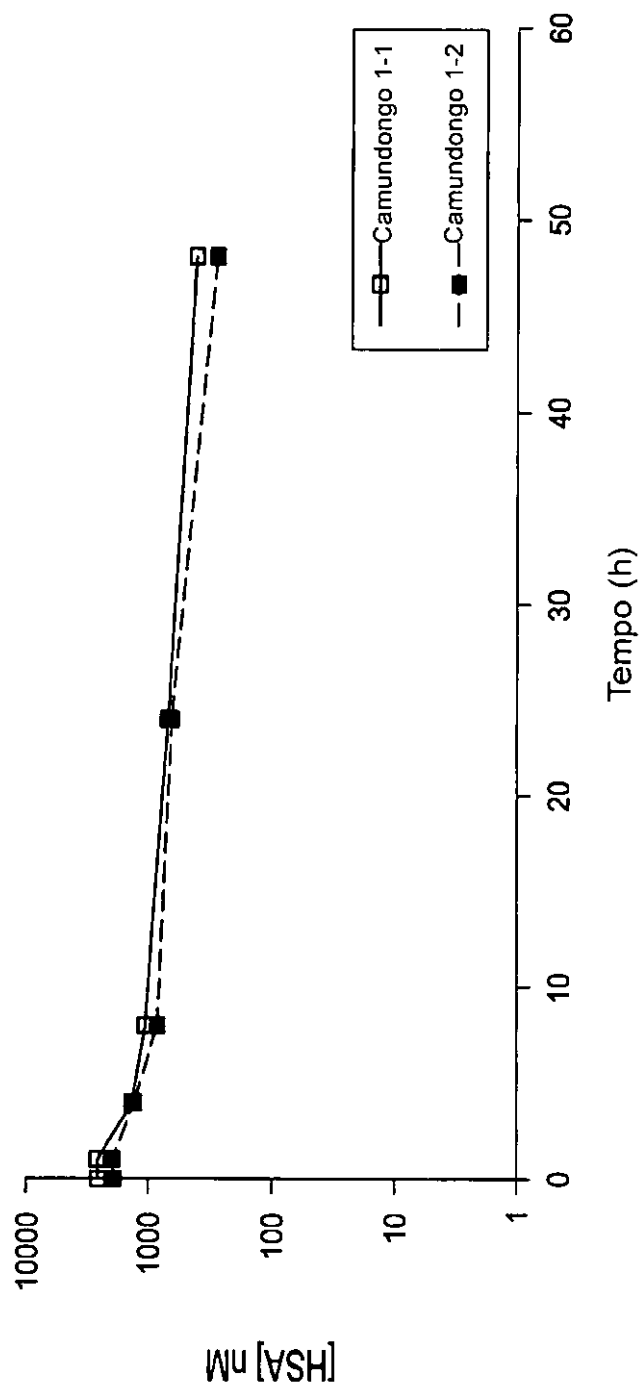


FIG. 1A

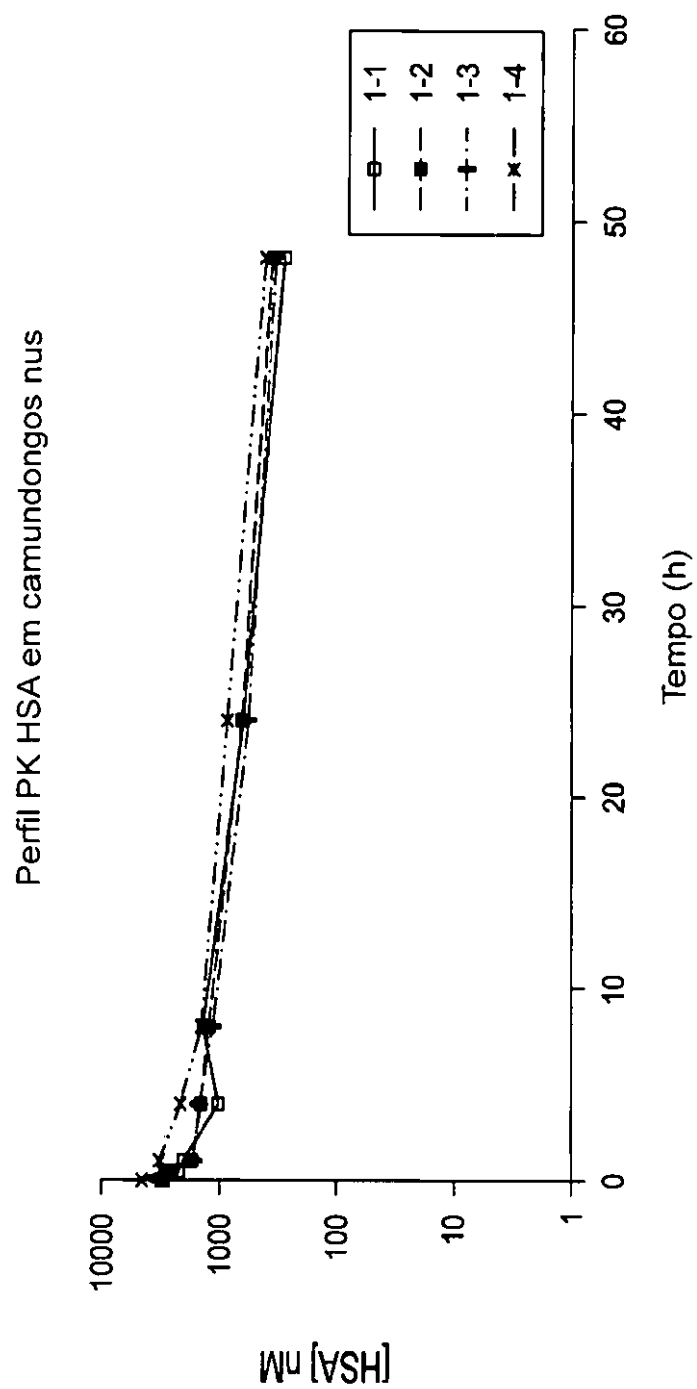


FIG. 1B

Comparação de PK SABA1.1 +/- HSA

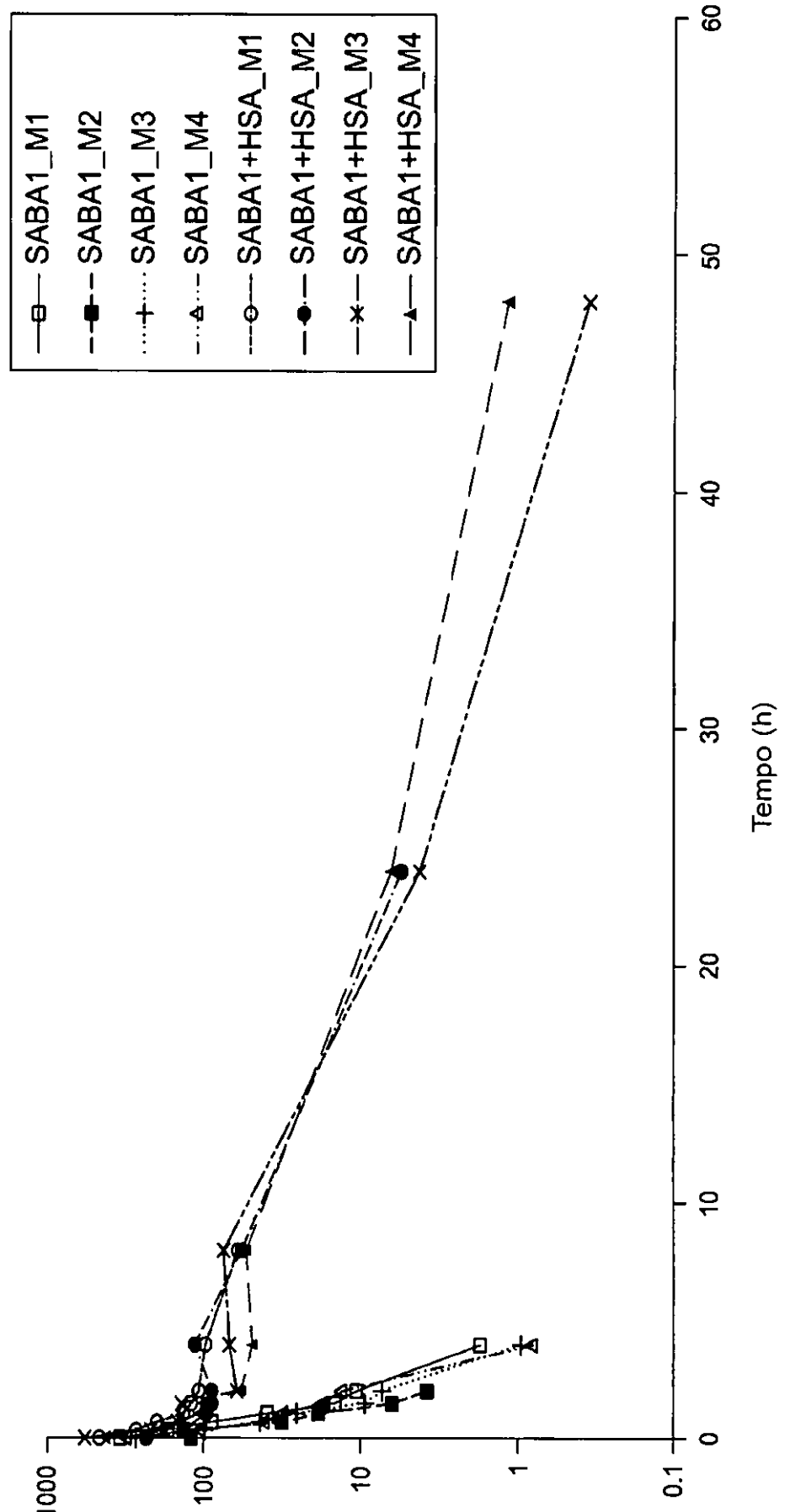


FIG. 2A

Comparação de PK SABA2.1 +/- HSA

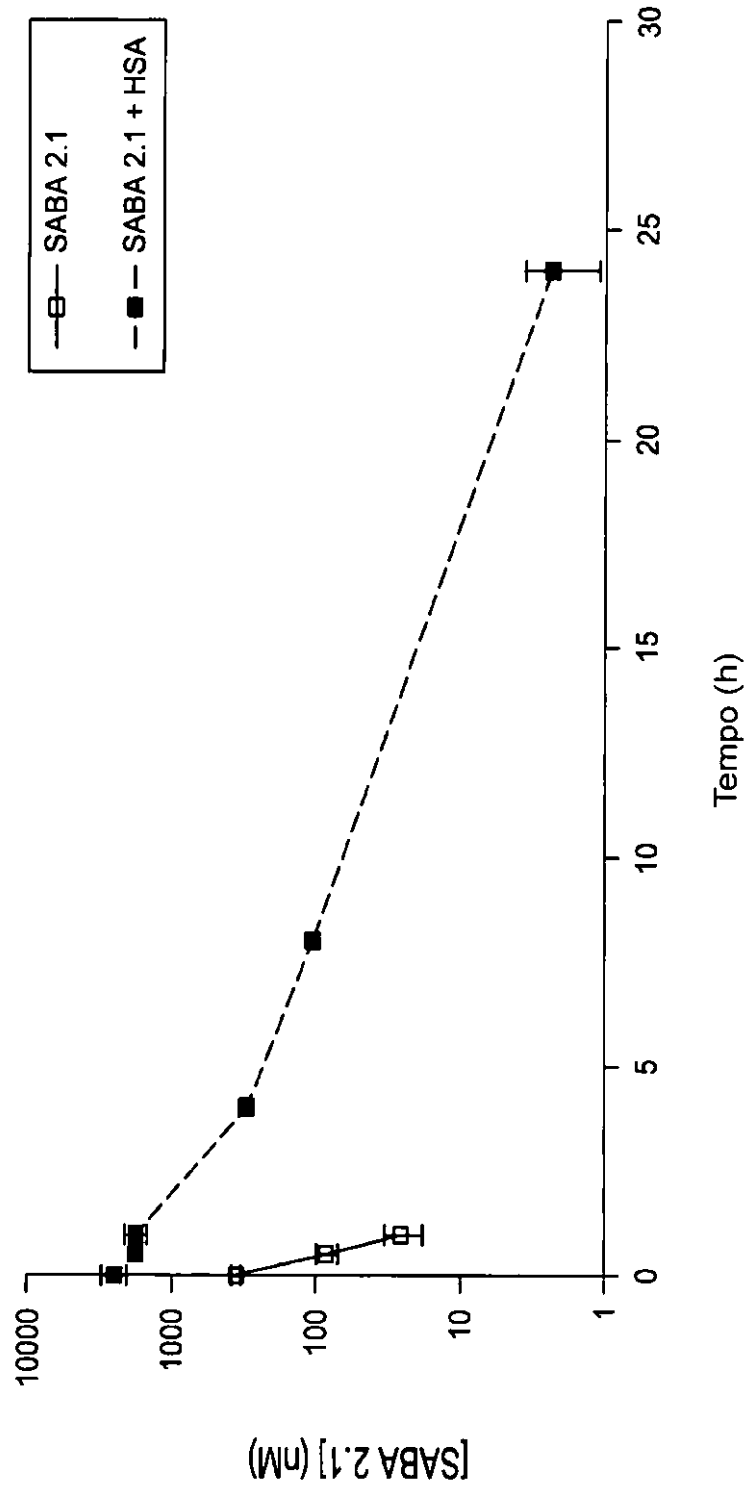


FIG. 2B

Comparação de PK SABA3.1 +/- HSA

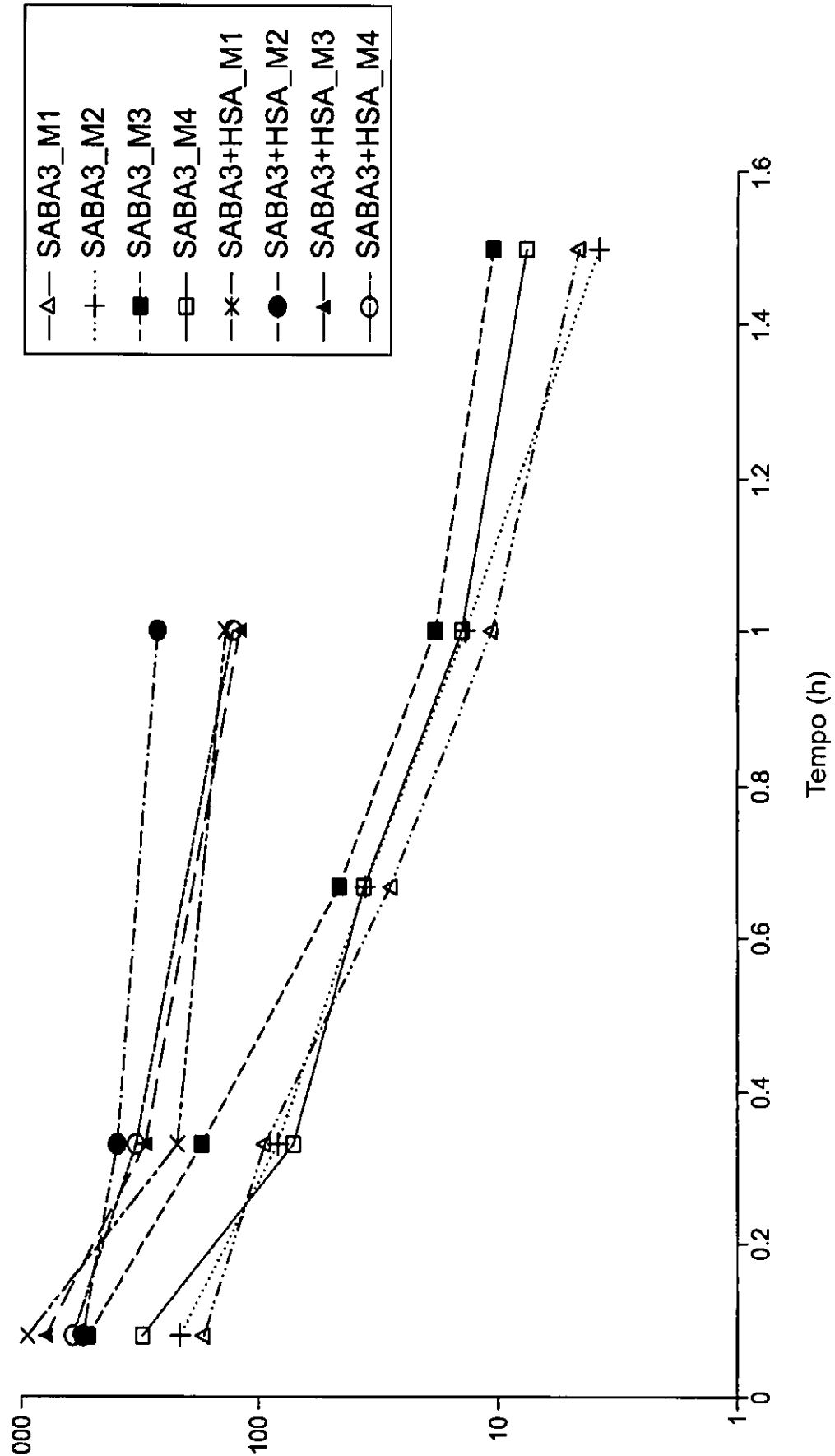


FIG. 2C

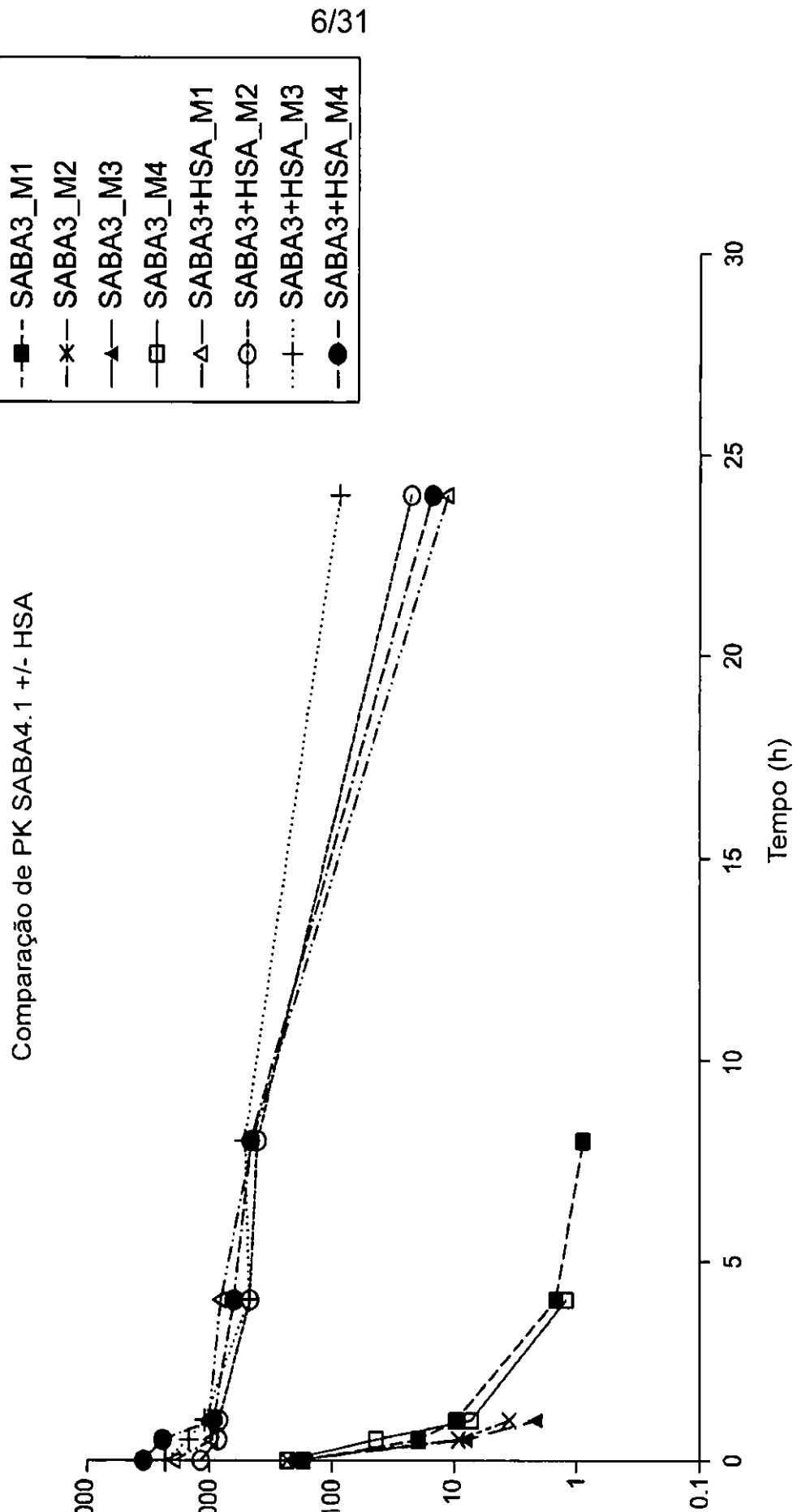


FIG. 2D

7/31

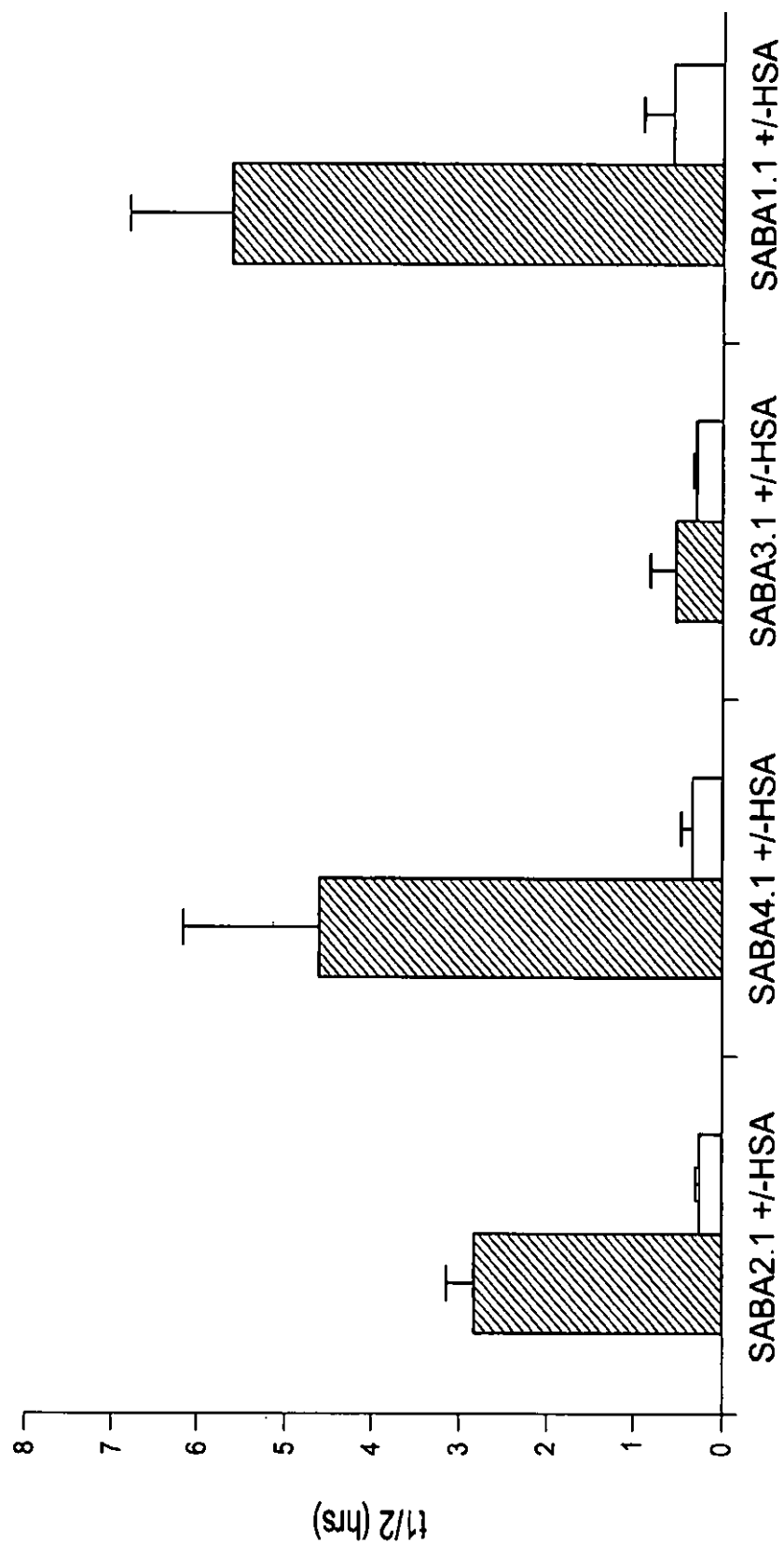


FIG. 3

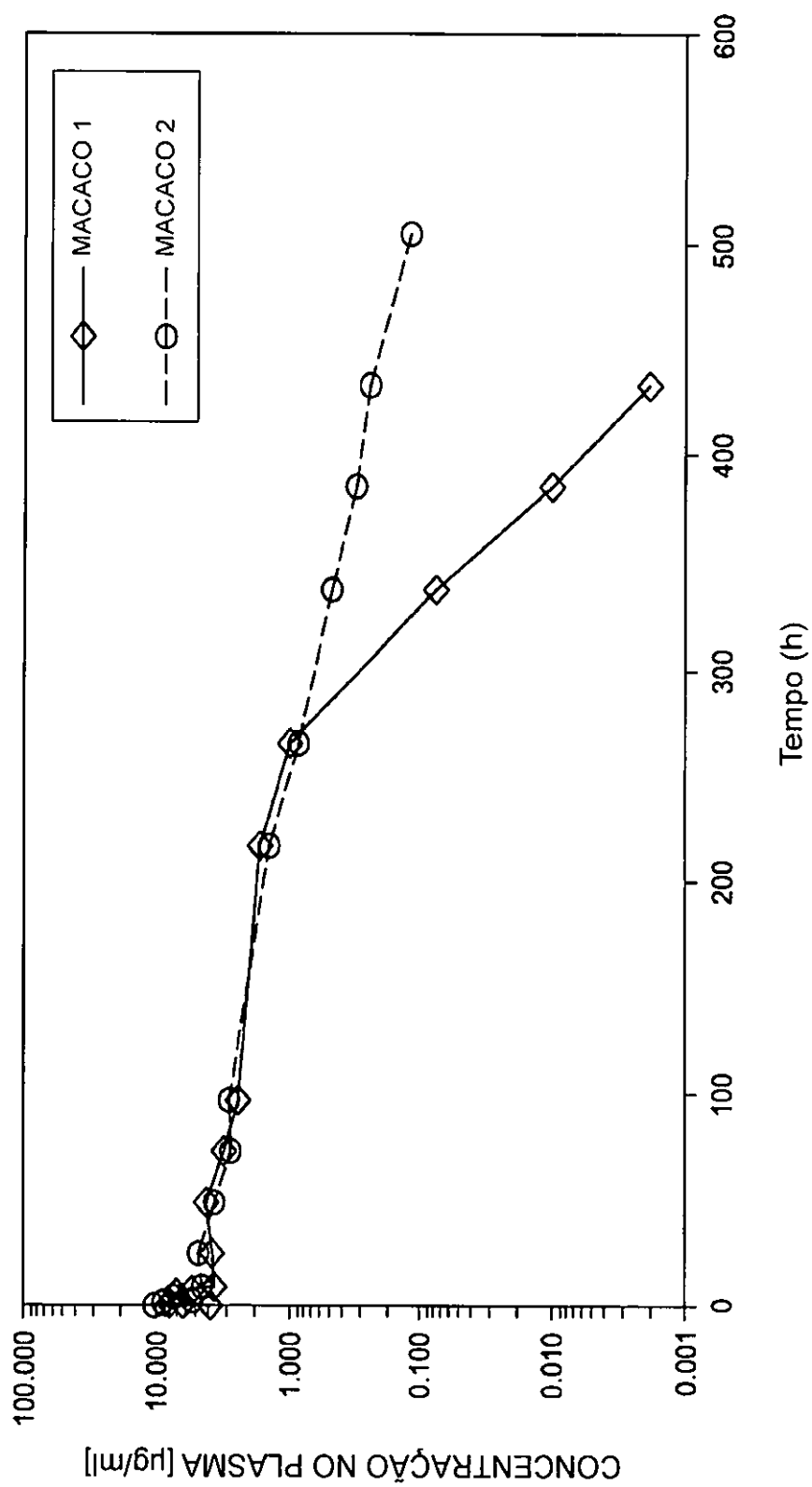


FIG. 4A

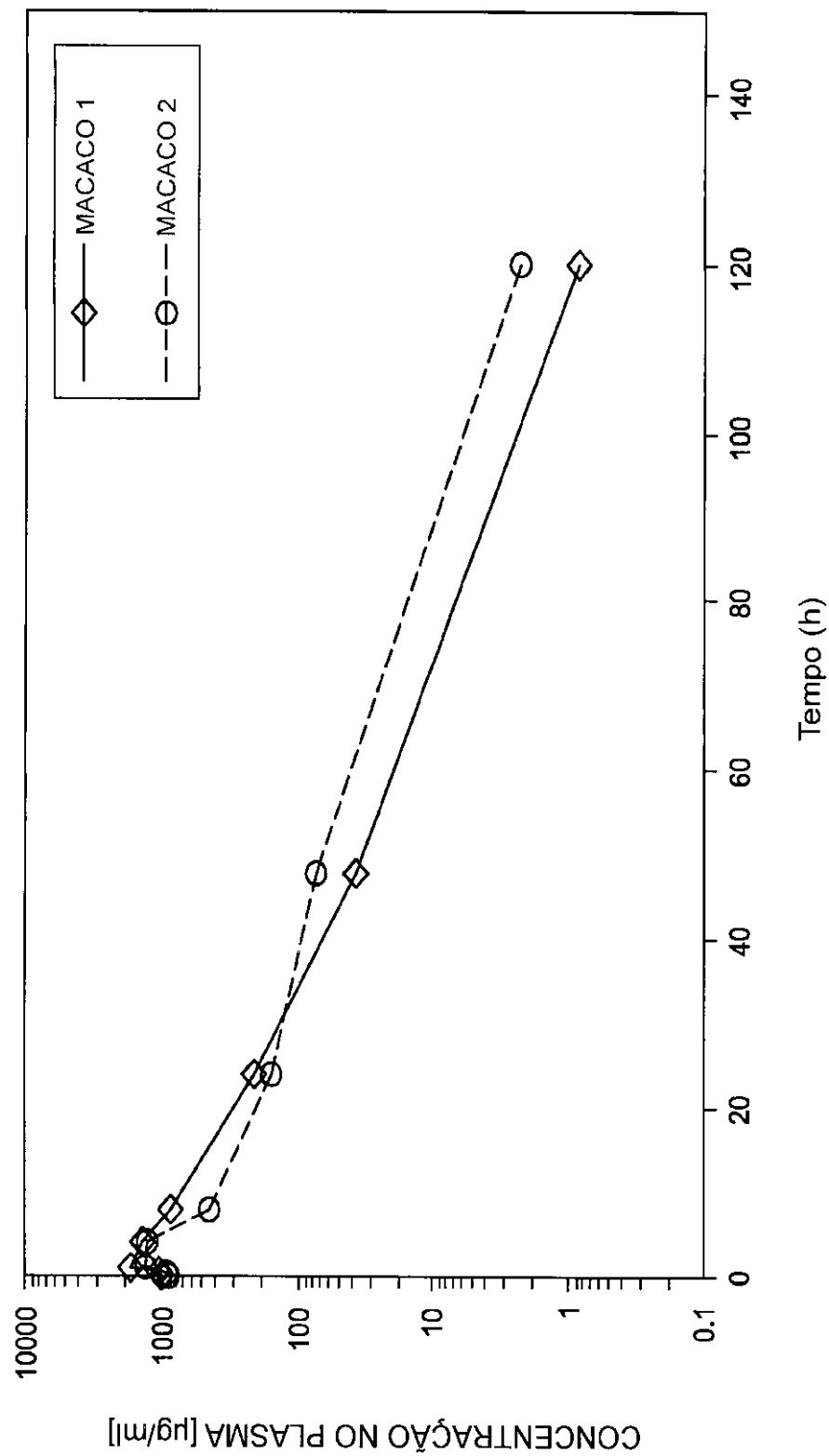


FIG. 4B

SABA1.2

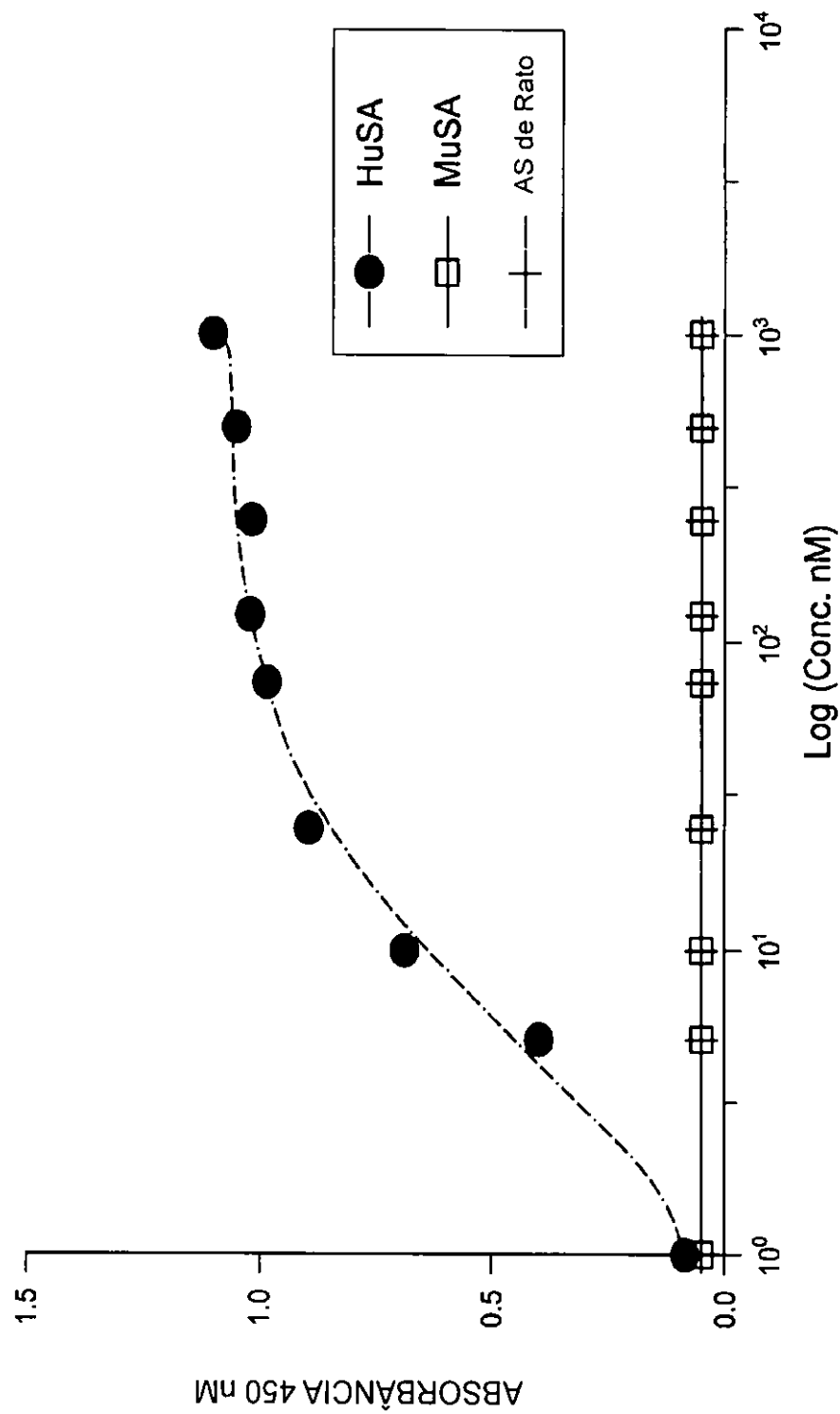
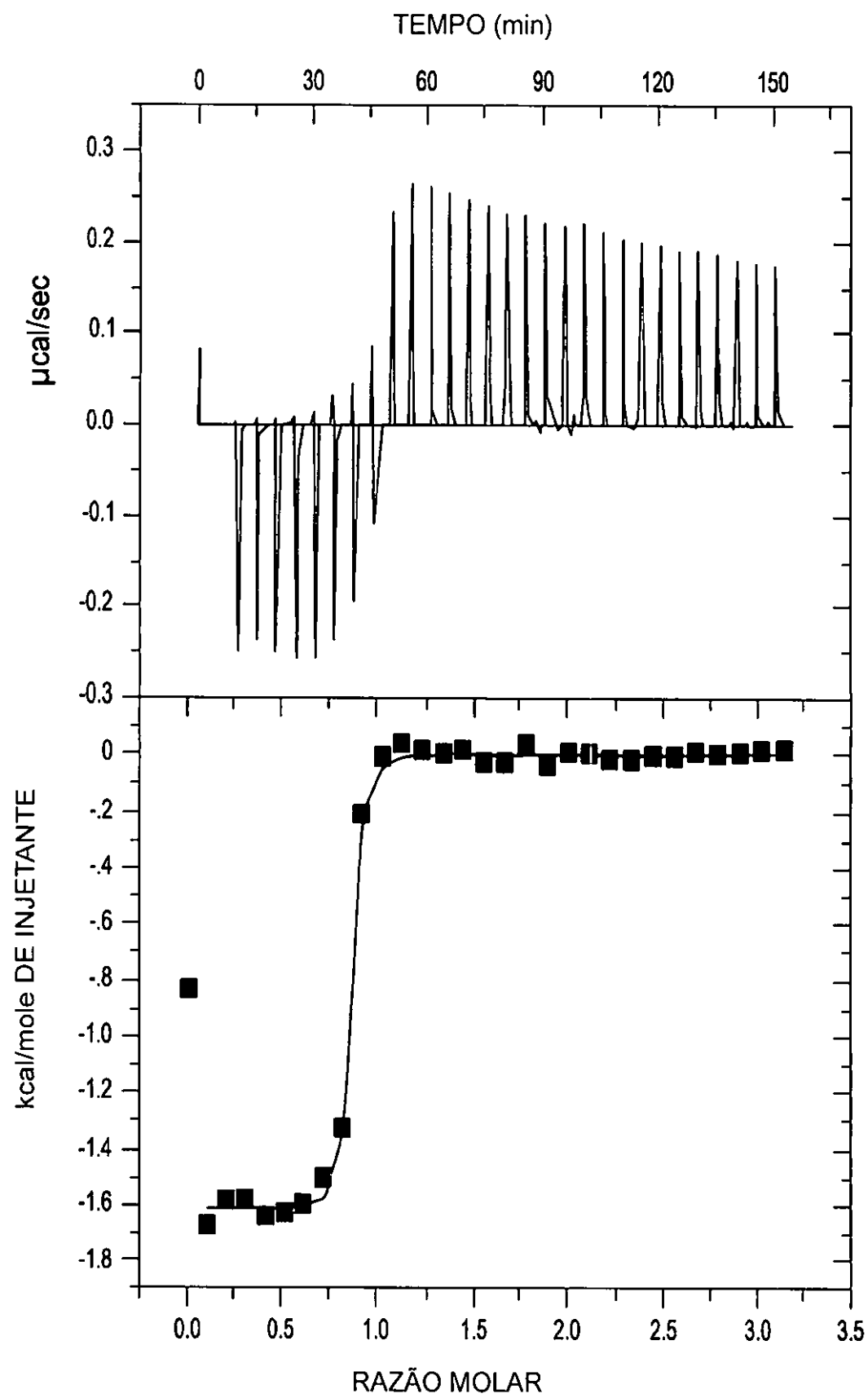


FIG. 5

11/31



Ligação de HA1 a domínios de HuSA

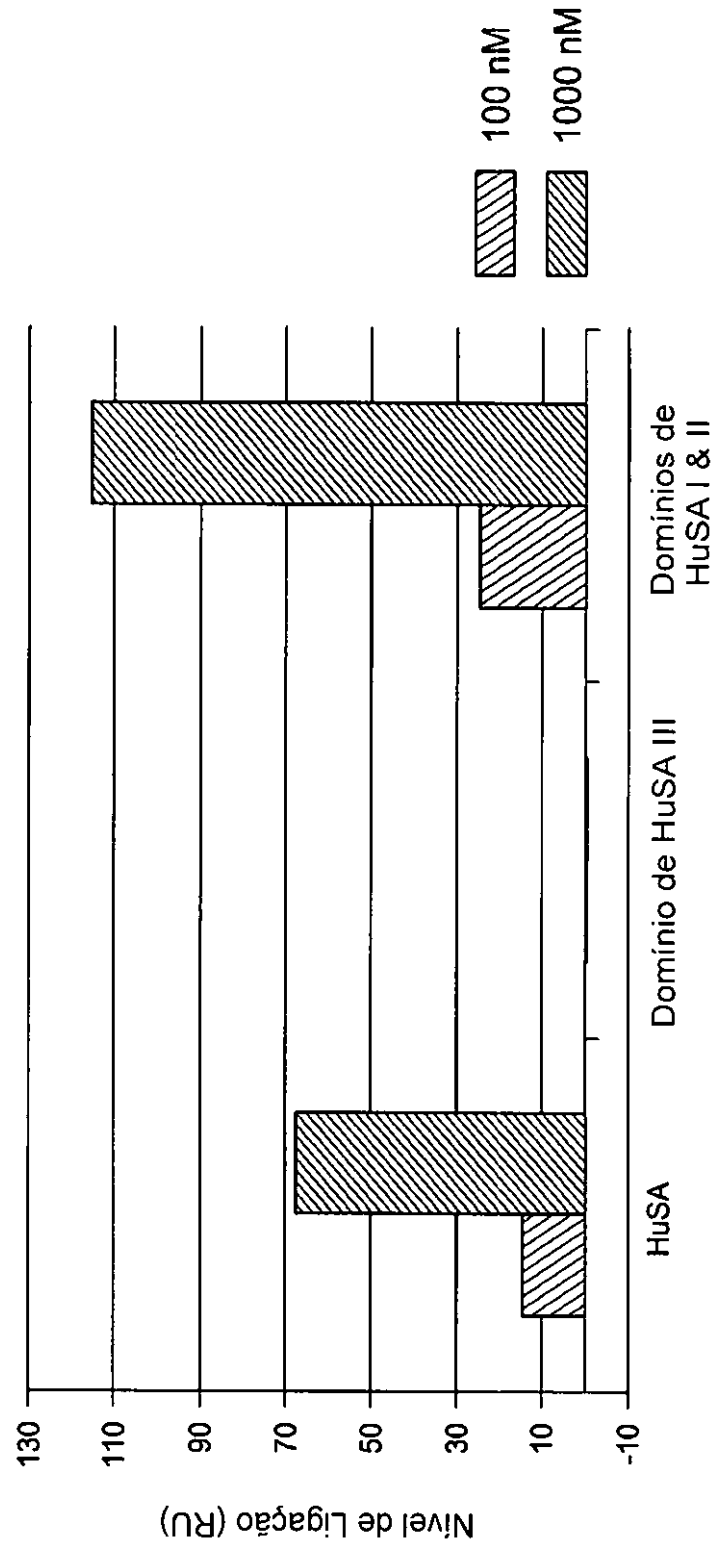


FIG. 7

PK e proporcionalidade de dose de SABA1.2 em macacos cinomólogos

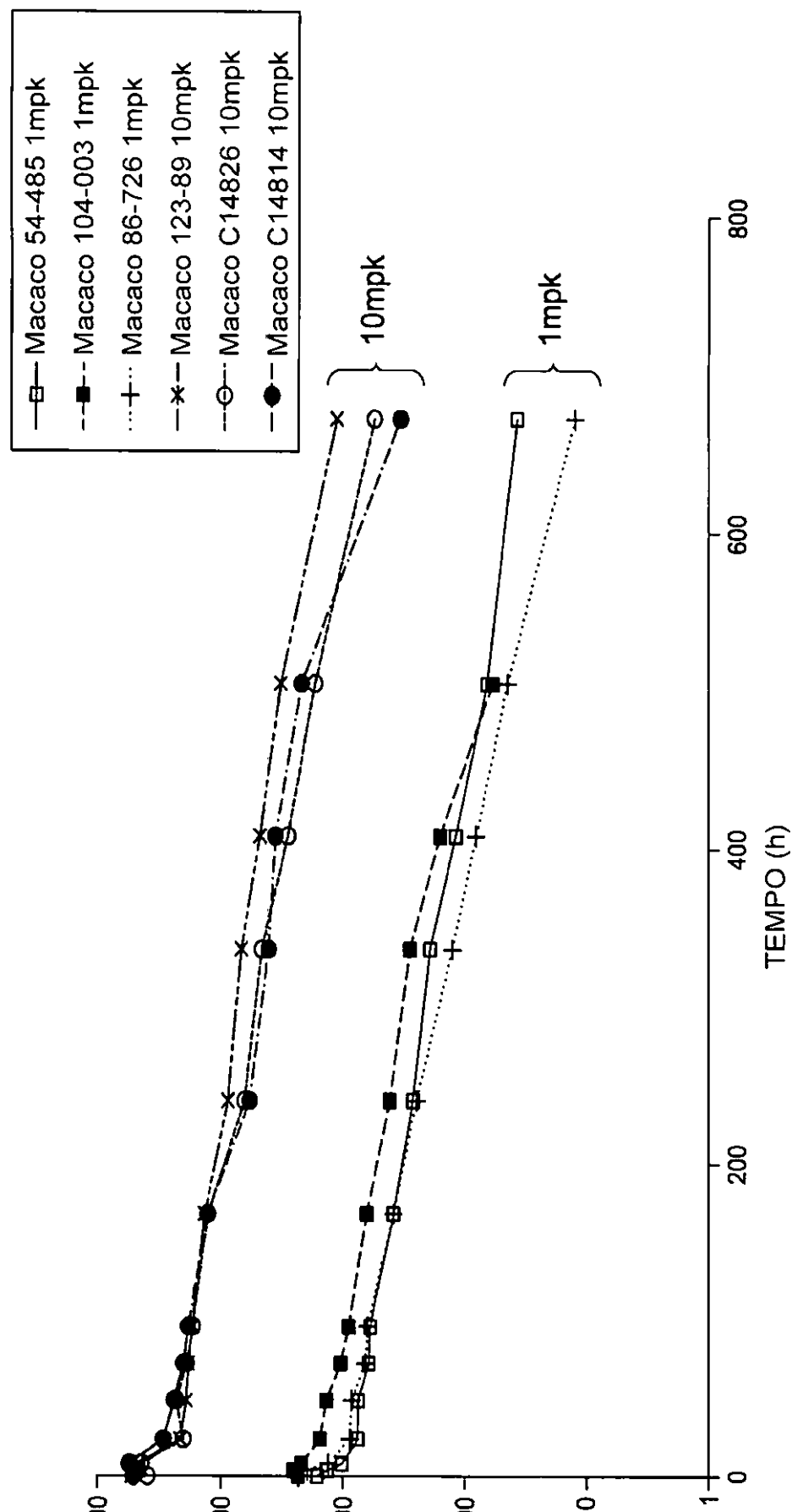


FIG. 8

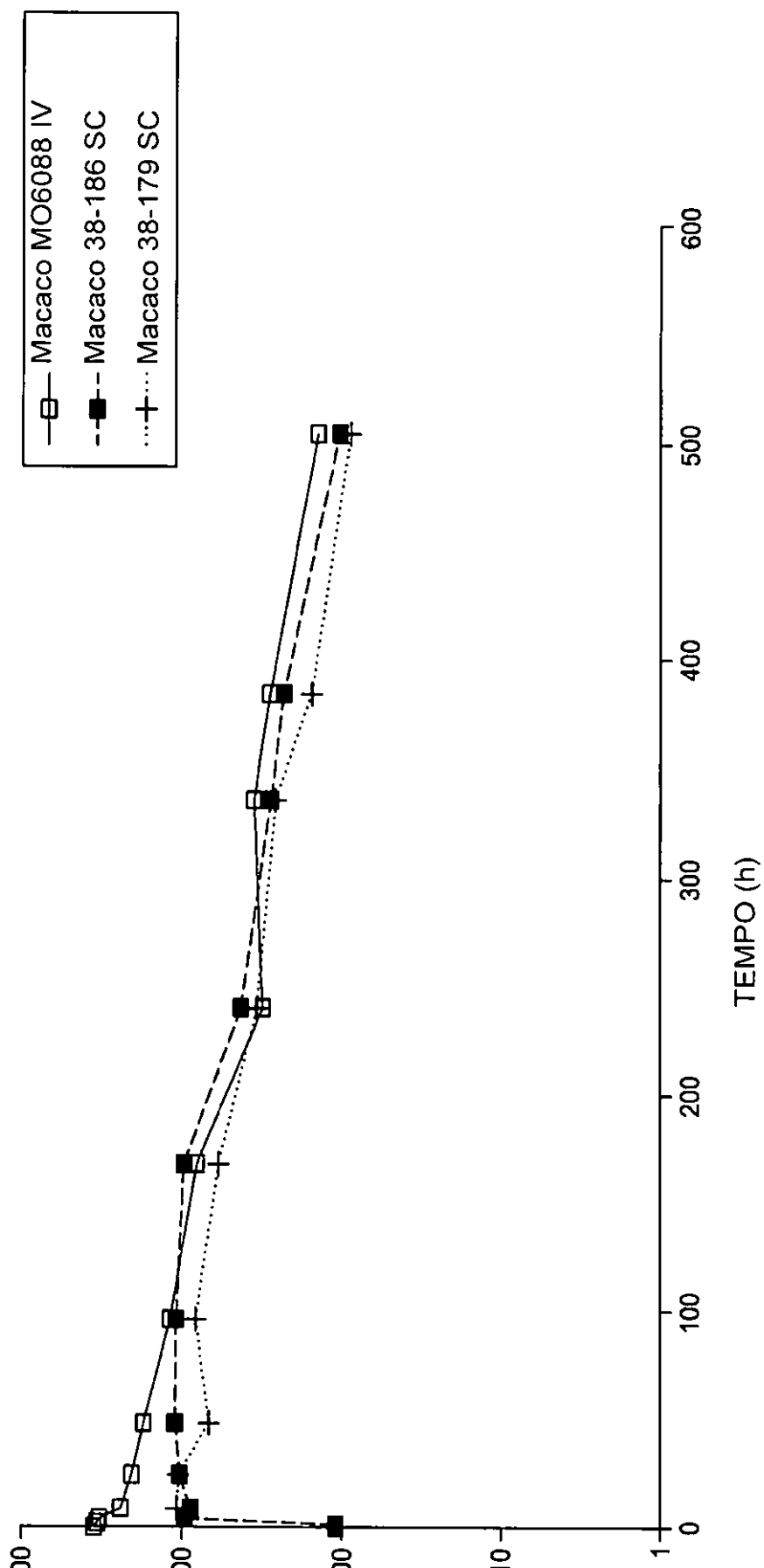


FIG. 9

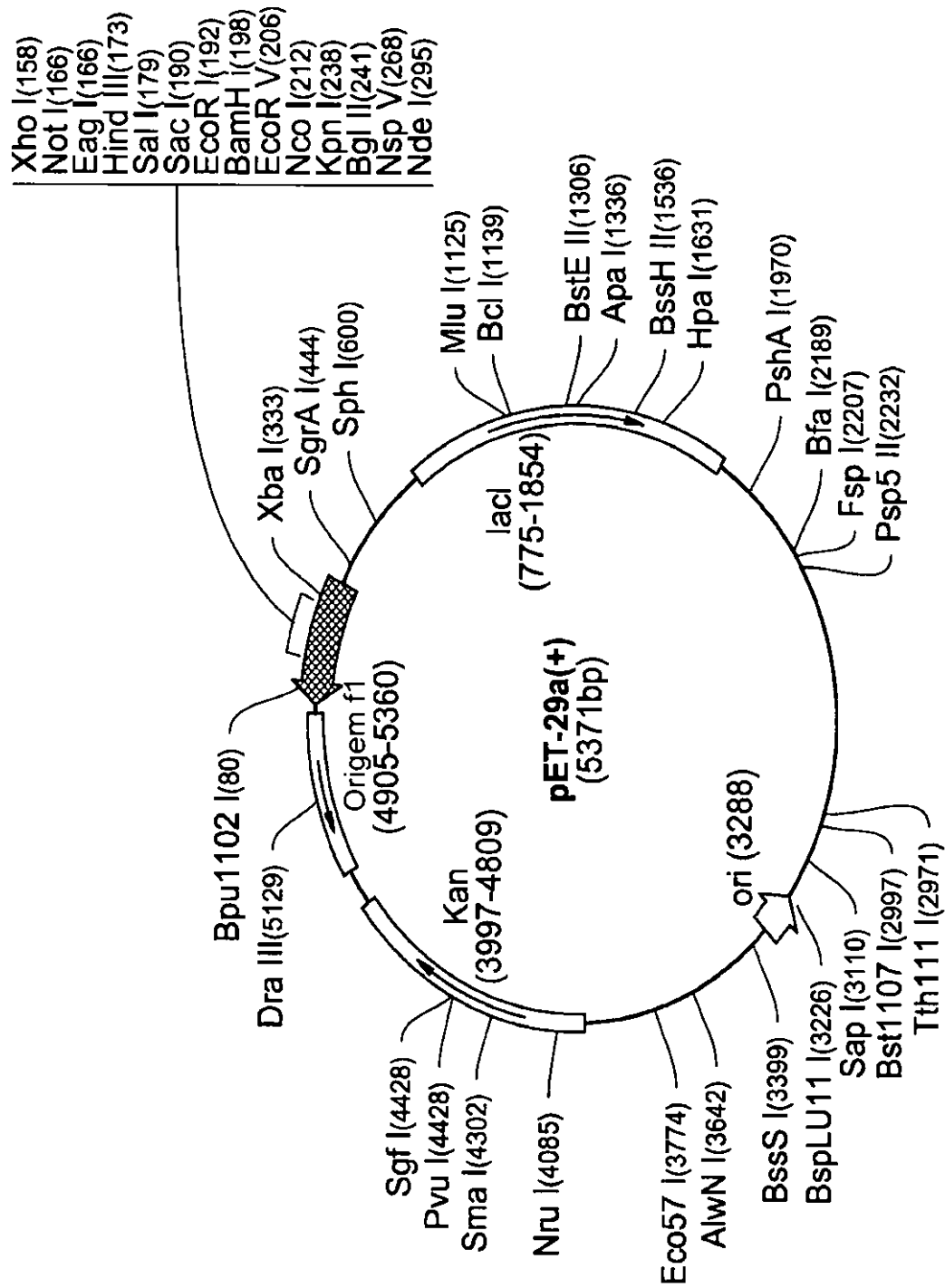
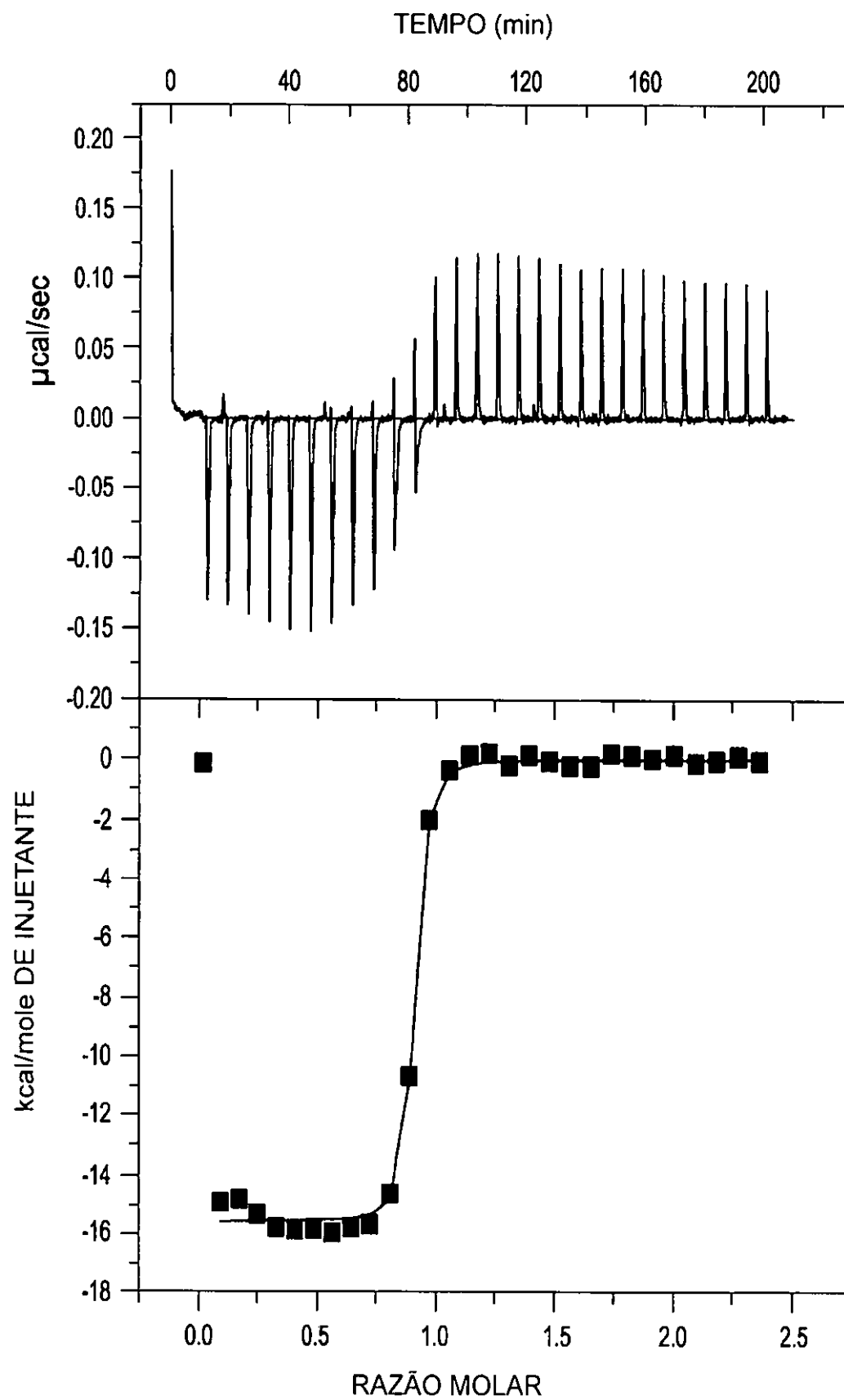


FIG. 10

16/31



17/31

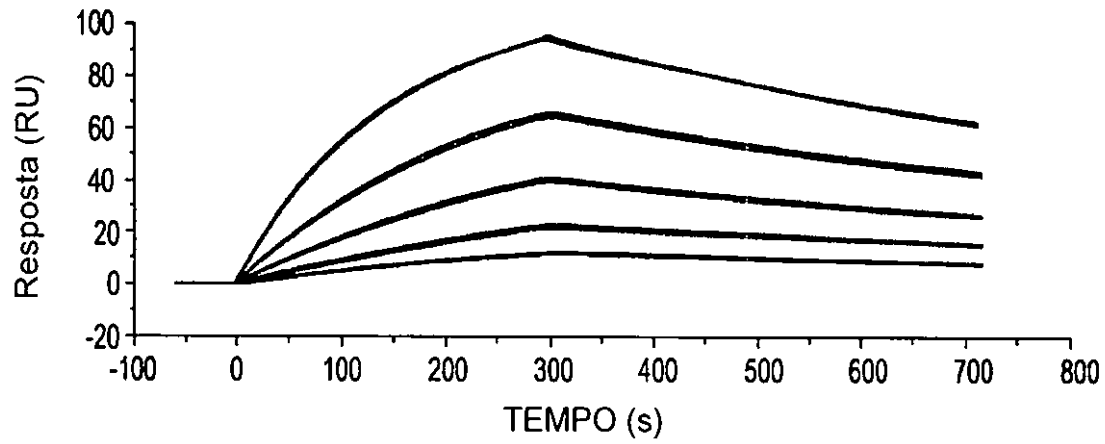


FIG. 12A

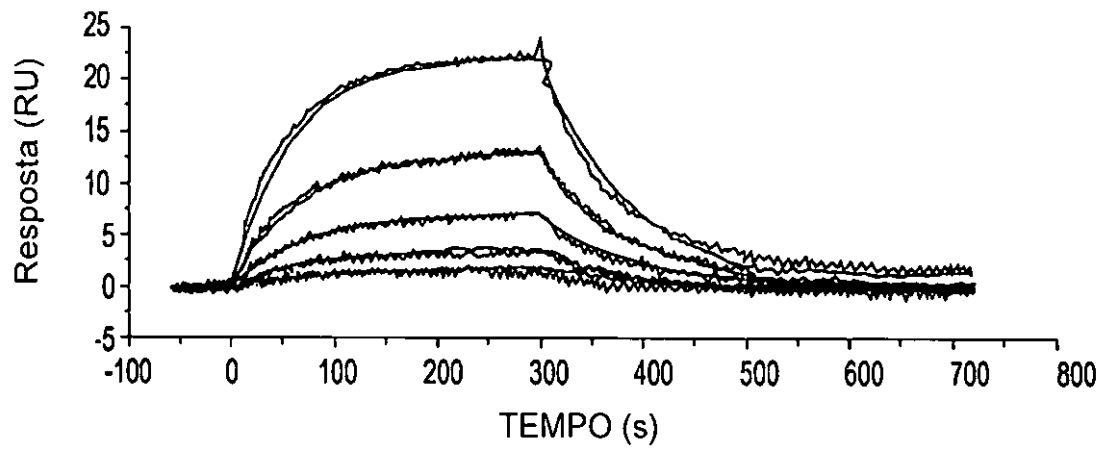
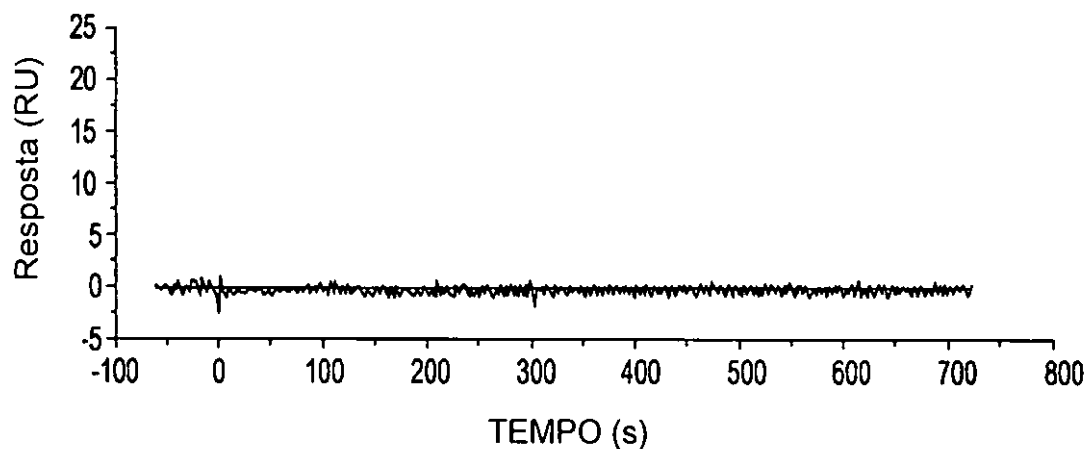


FIG. 12B



18/31

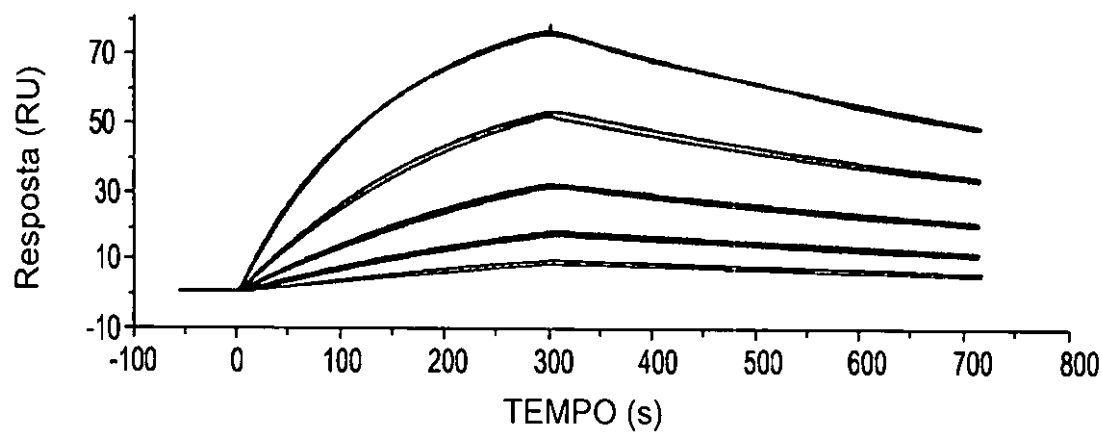


FIG. 12D

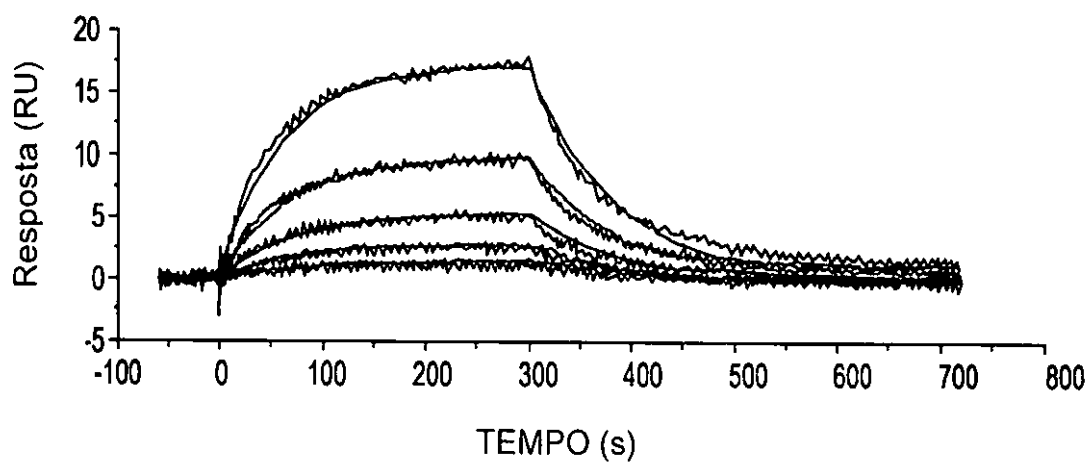
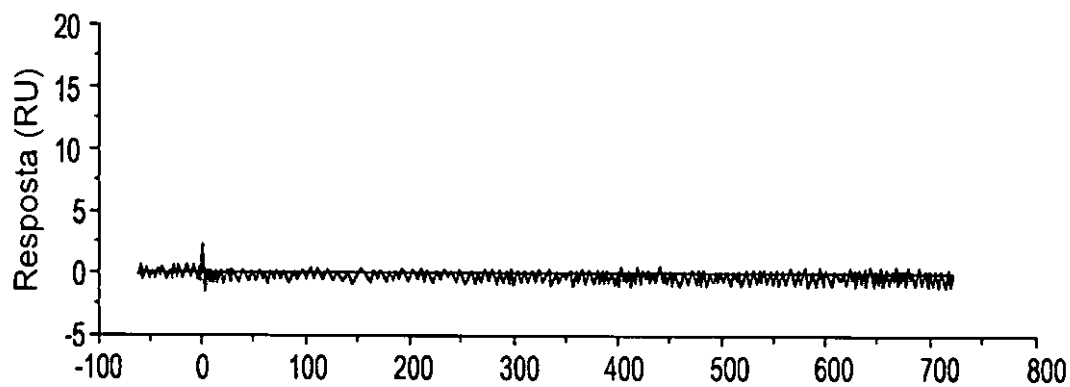


FIG. 12E



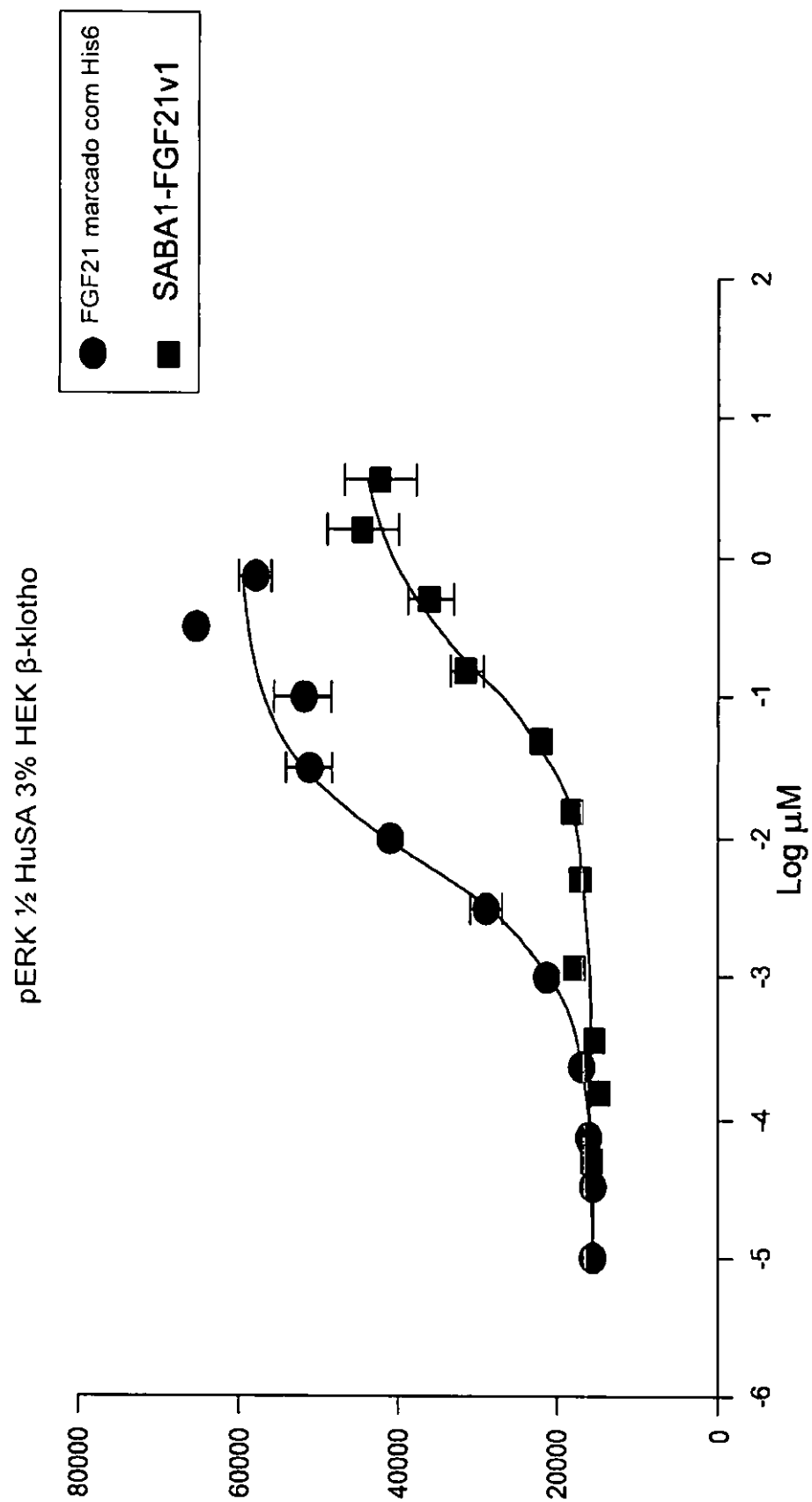


FIG. 13

Células parentais HEK, pERK 1/2 HuSA 3%

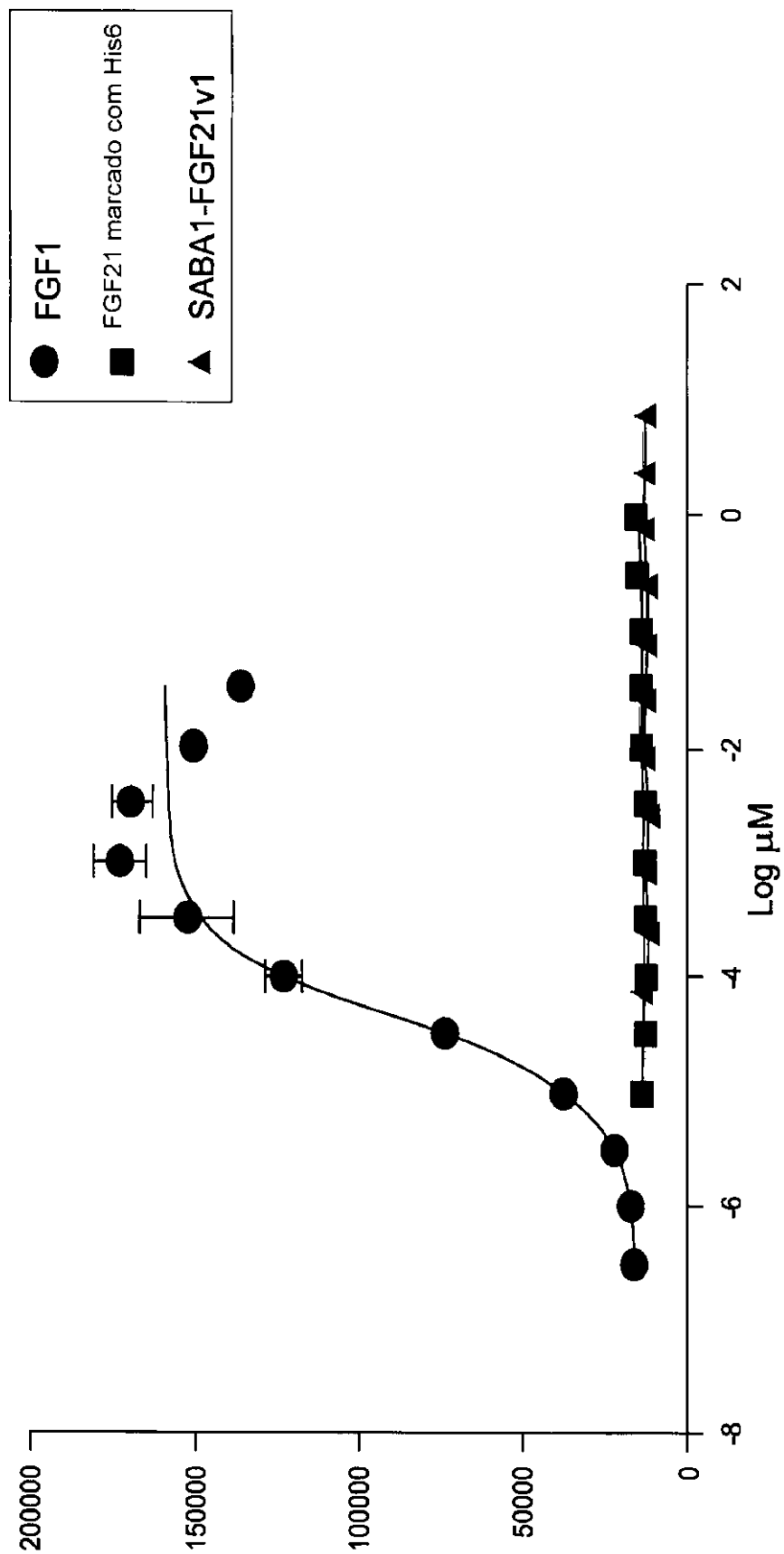


FIG. 14A

HEK β -klotho, pERK 1/2 HuSA 3%

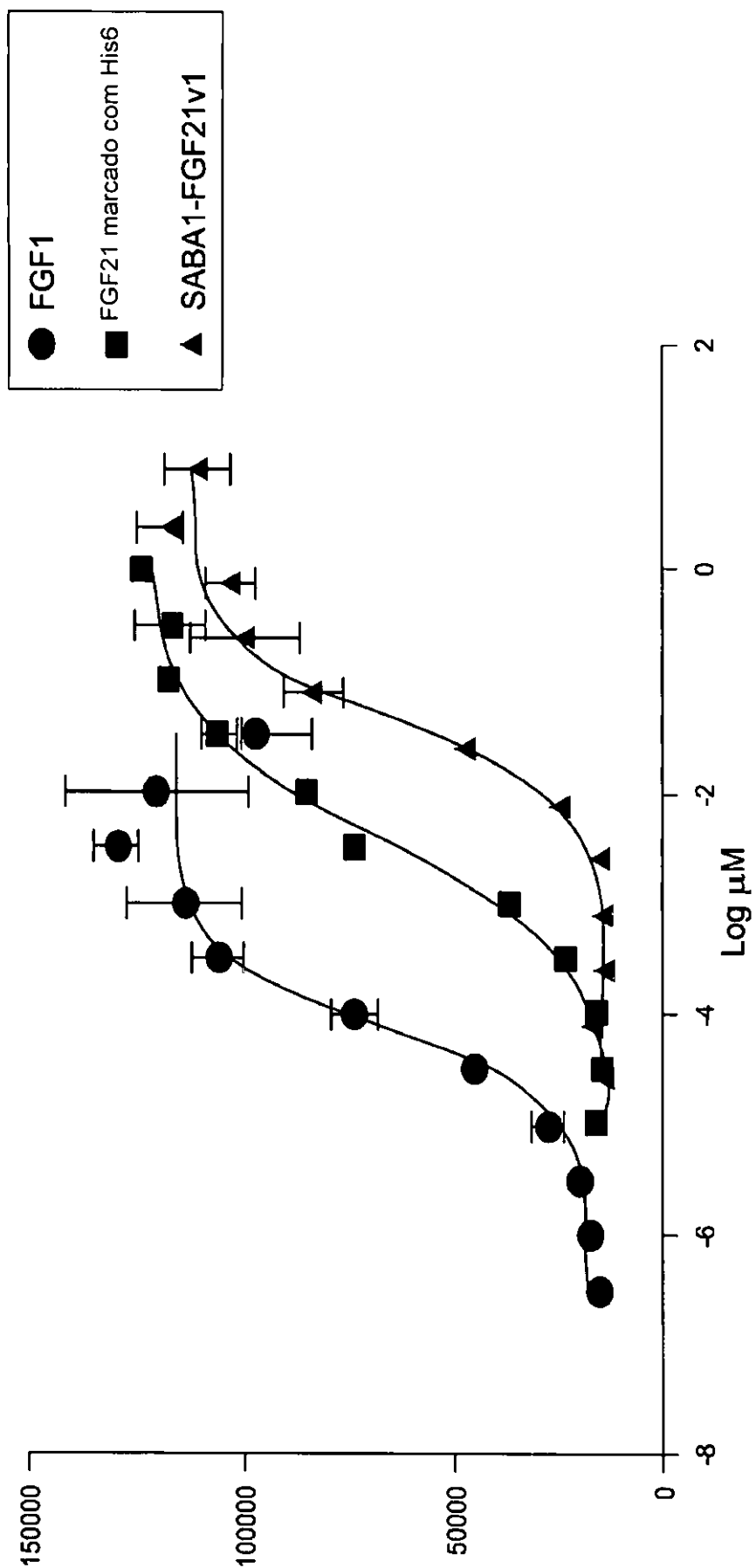
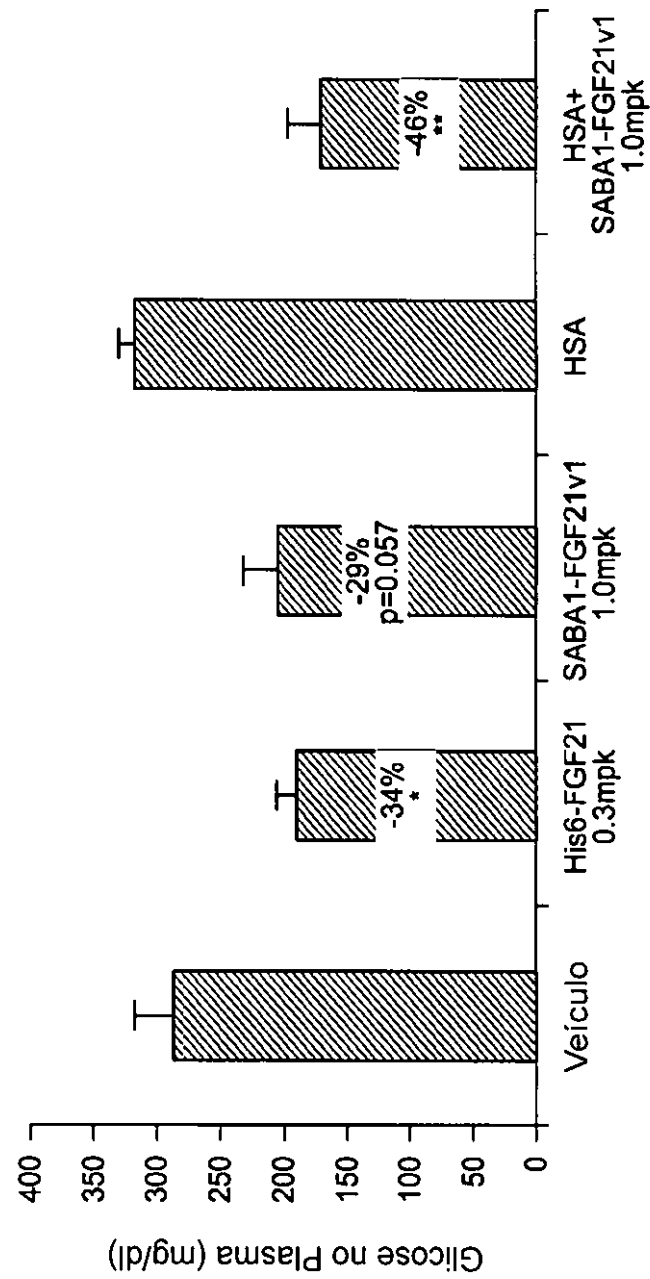


FIG. 14B

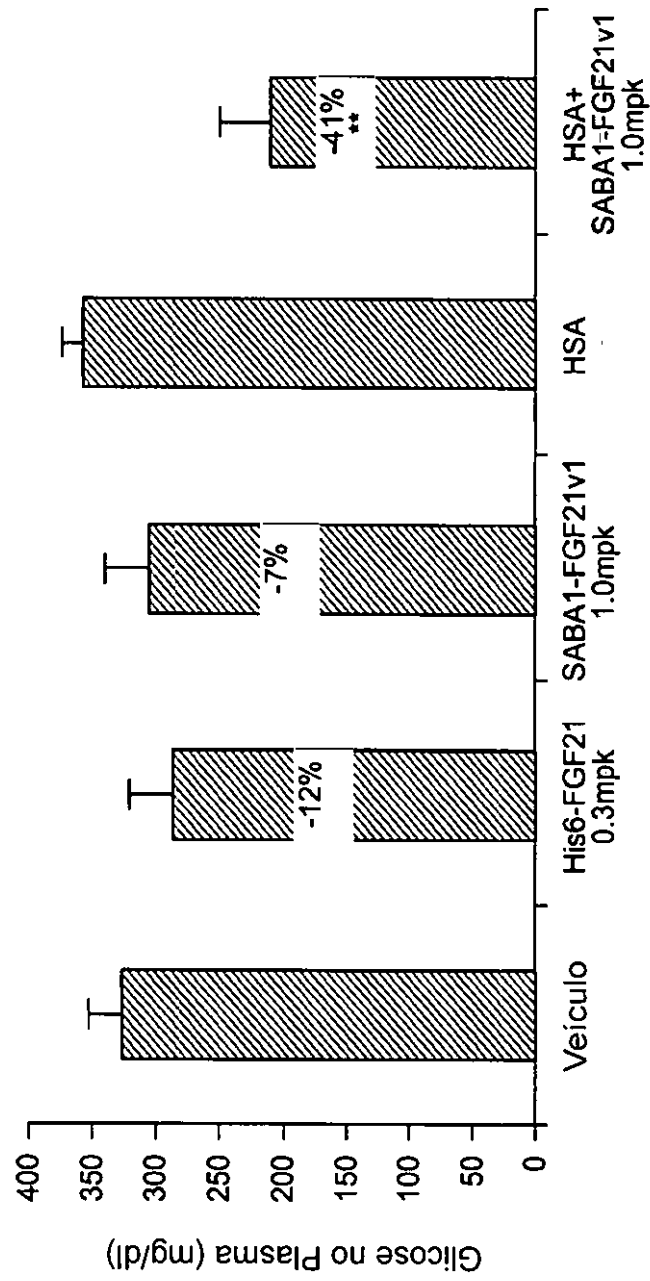
Glicose no Plasma 3 h pós-dose Dia 7 (pós-prandial)



*P<0,05, **P<0,01 vs. respectivo controle

FIG. 15A

Glicose no Plasma 24 h pós-dose Dia 7 (pós-prandial)



*P<0,01 vs. HSA

FIG. 15B

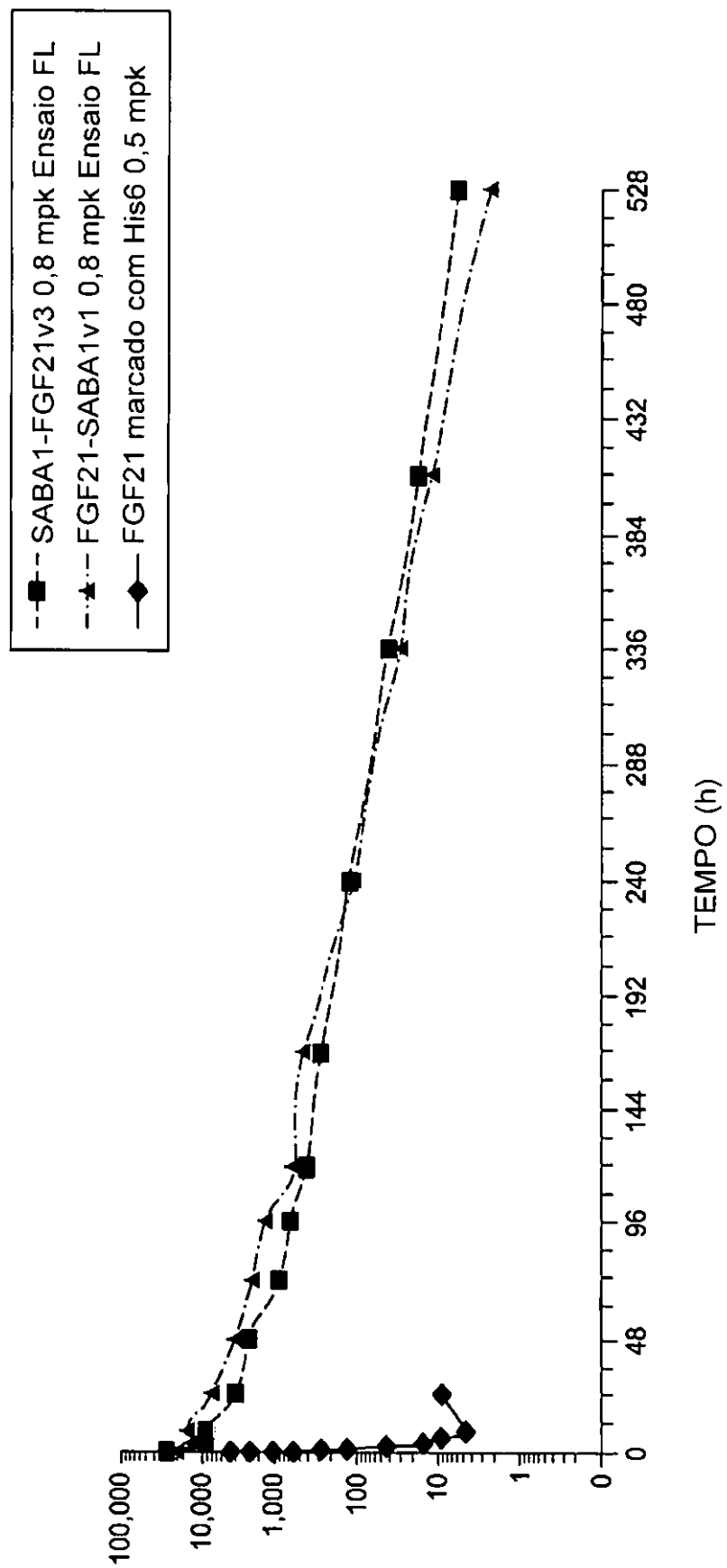


FIG. 16

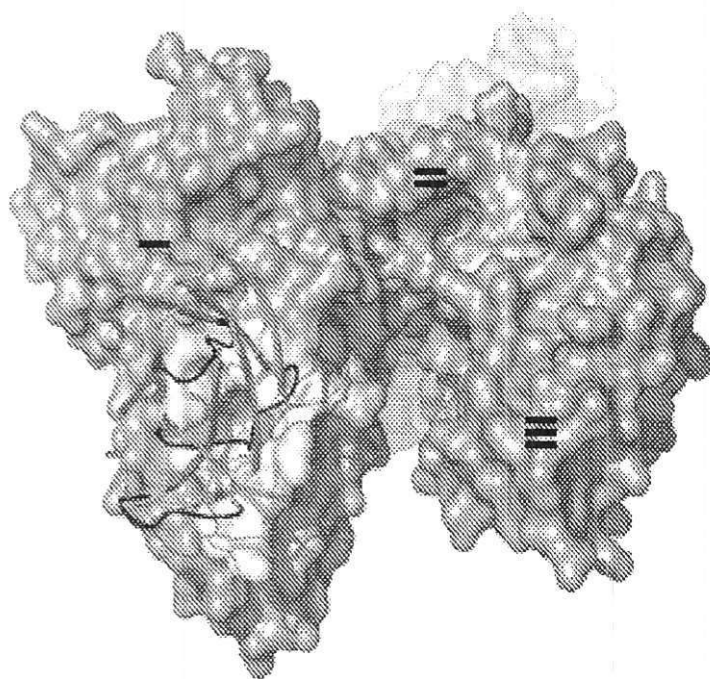


FIG. 17B

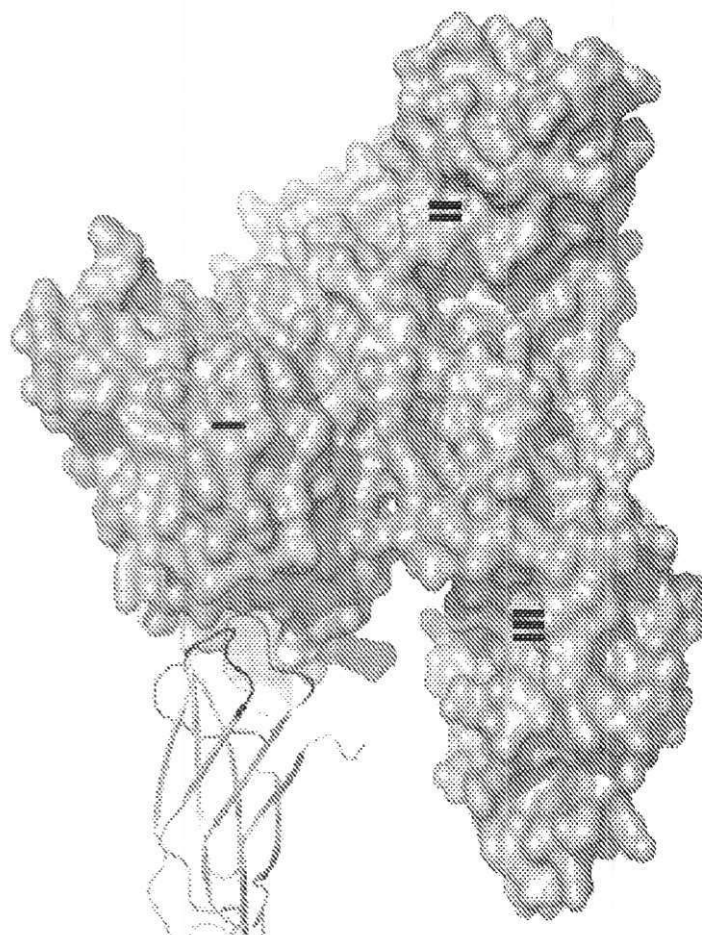


FIG. 17A

Após 14 Dias de Tratamento em Camundongos *ob/ob* (24 horas pós-dose)

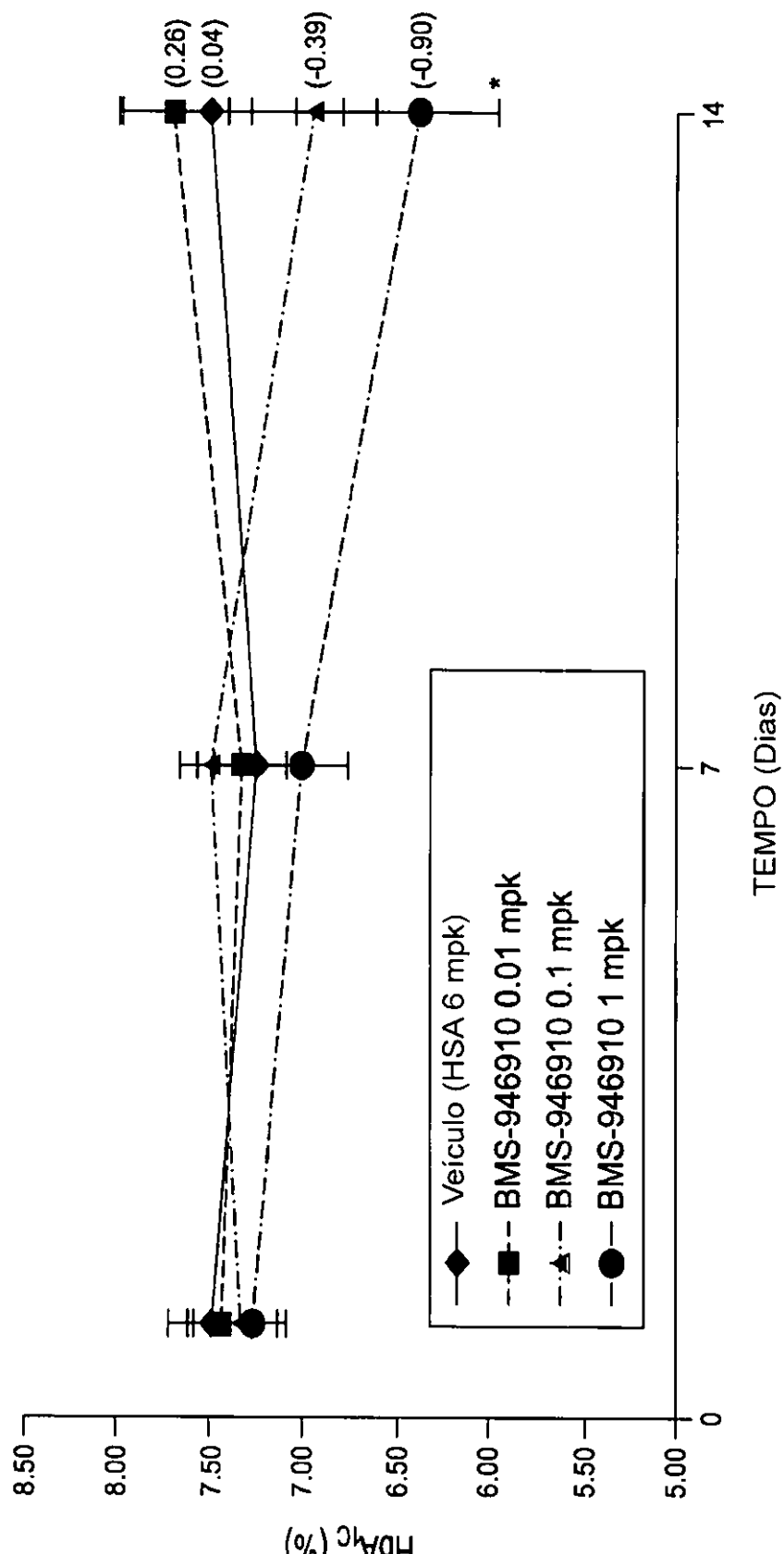


FIG. 19

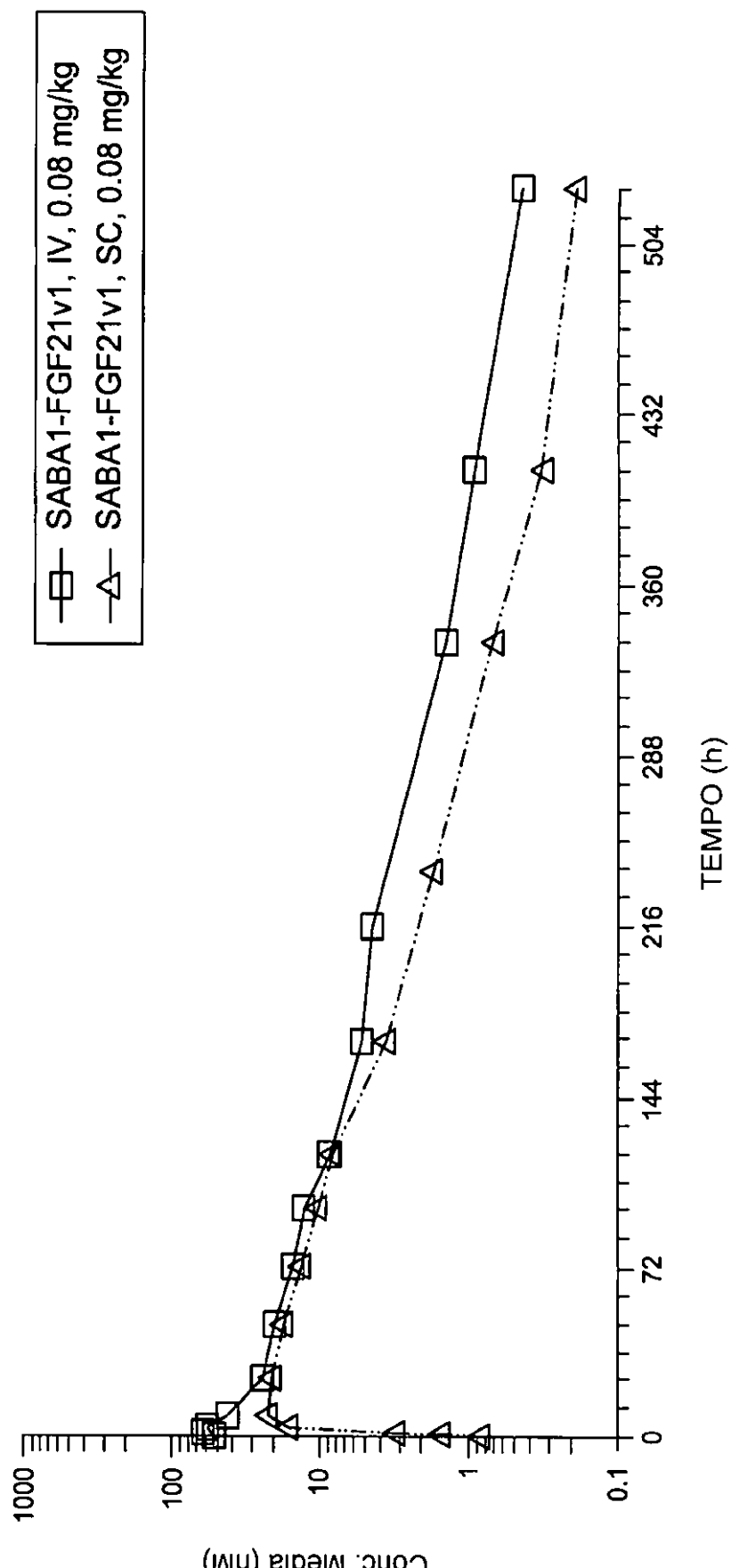


FIG. 20

Aminoácidos Ortogonalmente Protegidos usados em Síntese de Fase Sólida

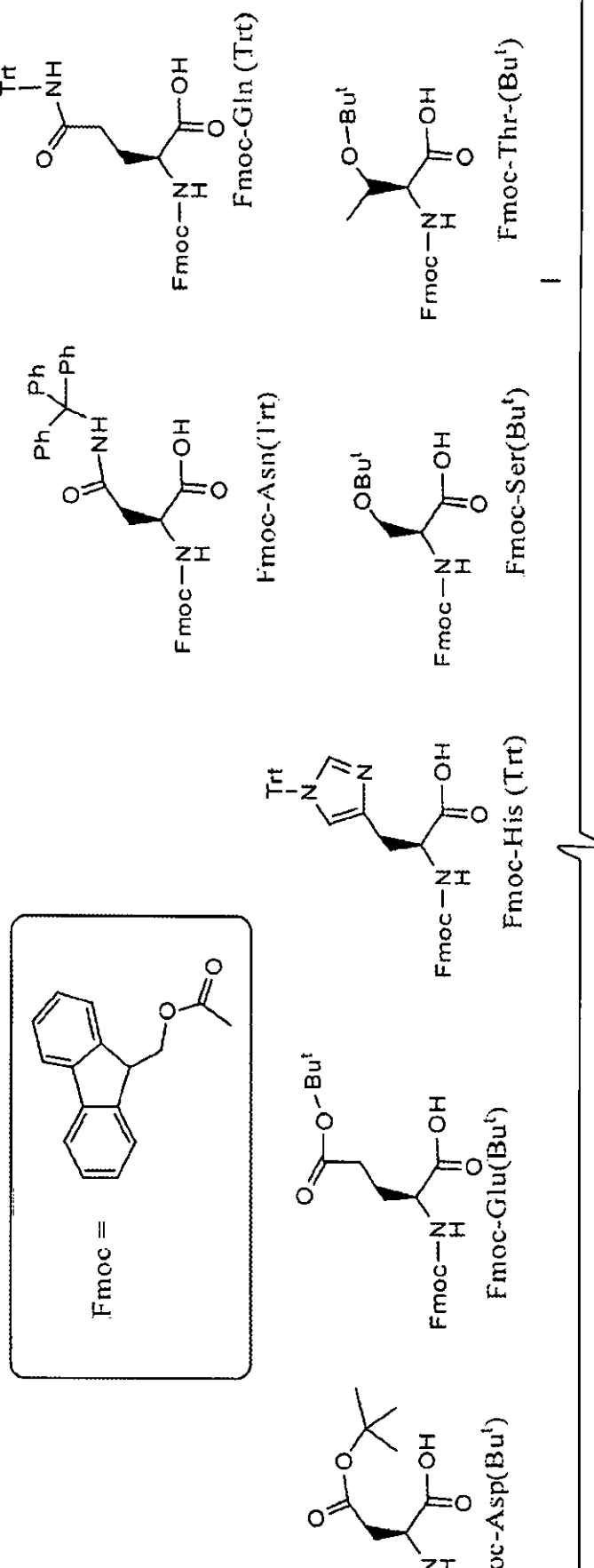


FIG. 21 (Parte 1)

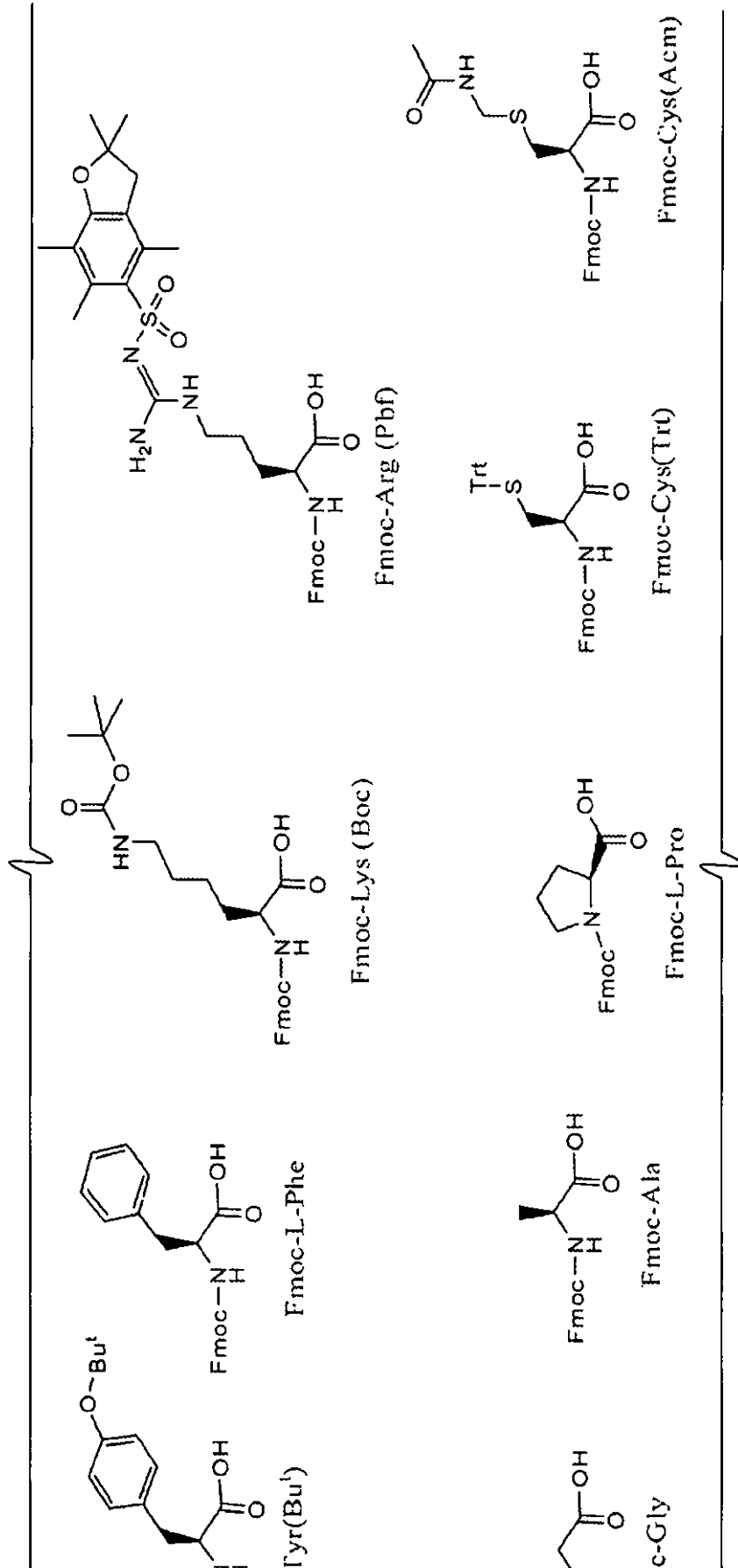
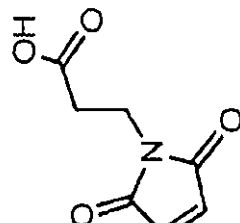


FIG. 21 (Parte 2)

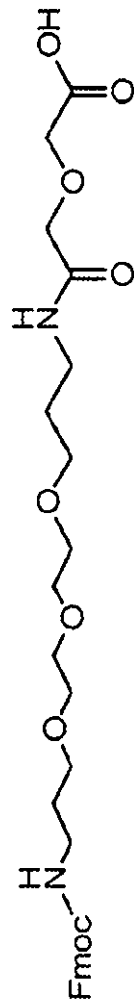
Outros Blocos Estruturais Usados para Síntese de Fase Sólida



Maleimidopropiônico (Mal)



N-Fmoc-6-aminoexanoico (Fmoc-Ahx)



O-(N-Fmoc-3-aminopropil)-O'-(N-diglicolil-3-aminopropil)-dietilenoglicol (Fmoc-PEG₂₀) – espaçador de PEG de 20 átomos

FIG. 21 (Parte 3)

RESUMO

Patente de Invenção: **"POLIPEPTÍDEO COMPREENDENDO UM DÉCIMO DOMÍNIO DA FIBRONECTINA TIPO III (¹⁰FN3) QUE SE LIGA A DOMÍNIO I OU II DE ALBUMINA DO SORO HUMANO, POLIPEPTÍDEO DE FUSÃO**
5 **COMPREENDENDO O MESMO, MÉTODO DE PRODUÇÃO DOS REFERIDOS POLIPEPTÍDEOS, BEM COMO ÁCIDO NUCLEICO CODIFICANDO OS MESMOS, VETOR E CÉLULA HOSPEDEIRA COMPREENDENDO O REFERIDO ÁCIDO NUCLEICO".**

A presente invenção refere-se a uma proteína tipo anticorpo baseada no décimo domínio de fibronectina tipo III (¹⁰Fn3) que se liga à albumina do soro. A invenção refere-se ainda a moléculas de fusão compreendendo um ¹⁰Fn3 de ligação à albumina do soro unido a uma proteína heteróloga para uso em aplicações de diagnóstico e terapêuticas.

10

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas de que trata a Resolução INPI 228 de 11/11/2009:

Código de Controle

Campo 1



7B86511BF66C2081

Campo 2



B207977A364904B8

Outras Informações:

- Nome do Arquivo: p190659 21121459_1.txt
- Data de Geração do Código: 30-04-2014
- Hora de Geração do Código: 07:52:09
- Código de Controle:
 - Campo 1: 7B86511BF66C2081
 - Campo 2: B207977A364904B8