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

(21) BR 112021005907-5 A2

(22) Data do Depósito: 27/09/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 10/08/2021

(54) Título: CITOCINAS MASCARADAS, ÁCIDO NUCLEICO, VETOR, CÉLULA HOSPEDEIRA, MÉTODOS PARA PRODUZIR UMA CITOCINA MASCARADA, PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA NEOPLÁSICA E PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA OU AUTOIMUNE NEOPLÁSICA, COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E KIT

(51) Int. Cl.: C07K 14/52; C07K 14/54.

(30) Prioridade Unionista: 16/08/2019 US 62/888,276; 23/08/2019 US 62/891,199; 27/09/2018 US 62/737,803.

(71) Depositante(es): XILIO DEVELOPMENT, INC..

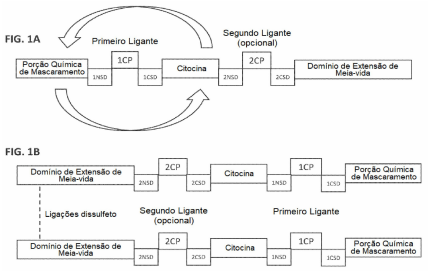
(72) Inventor(es): MARGARET KAROW; DEBORAH MOORE LAI; DHEERAJ TOMAR; PARKER JOHNSON; RAPHAEL ROZENFELD; RONAN O'HAGAN; HUAWEI QIU.

(86) Pedido PCT: PCT US2019053588 de 27/09/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/069398 de 02/04/2020

(85) Data da Fase Nacional: 26/03/2021

(57) Resumo: CITOCINAS MASCARADAS, ÁCIDO NUCLEICO, VETOR, CÉLULA HOSPEDEIRA, MÉTODOS PARA PRODUZIR UMA CITOCINA MASCARADA, PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA NEOPLÁSICA E PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA OU AUTOIMUNE NEOPLÁSICA, COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E KIT. Trata-se de citocinas ou fragmentos funcionais das mesmas que, em algumas modalidades, são modificadas para serem mascaradas por uma porção química de mascaramento em um ou mais sítios de ligação a receptor da citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, as citocinas são modificadas de modo que se tornem ativáveis por uma protease em um sítio de ligação, tal como em um microambiente tumoral, incluindo-se um ligante proteoliticamente clivável. Em algumas modalidades, o ligante proteoliticamente clivável liga a citocina à porção química de mascaramento, liga a citocina a um domínio de extensão de meia vida e/ou liga a porção química de mascaramento a um domínio de extensão de meia vida. A porção química de mascaramento bloqueia, oclui, inibe (por exemplo, diminui) ou, de outro modo, previne (por exemplo, máscaras) a atividade ou a ligação da citocina ao seu receptor ou proteína cognatos. Após a clivagem proteolítica do ligante clivável no sítio-alvo, a citocina se torna ativada, o que (...).



“CITOCINAS MASCARADAS, ÁCIDO NUCLEICO, VETOR, CÉLULA HOSPEDEIRA, MÉTODOS PARA PRODUZIR UMA CITOCINA MASCARADA, PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA NEOPLÁSICA E PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA OU AUTOIMUNE NEOPLÁSICA, COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E KIT”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica prioridade do Pedido Provisório US nº 62/737.803, depositado em 27 de setembro de 2018, Pedido Provisório US nº 62/888.276, depositado em 16 de agosto de 2019 e Pedido Provisório US nº 62/891.199, depositado em 23 de agosto de 2019. O conteúdo dos pedidos listados acima está incorporado neste documento a título de referência em sua totalidade para todos os propósitos.

INCORPORAÇÃO A TÍTULO DE REFERÊNCIA DA LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

[002] O presente pedido está sendo depositado junto com uma Listagem de Sequências em formato eletrônico. A Listagem de Sequências é fornecida como um arquivo intitulado 737762000940SeqList, criado em 26 de setembro de 2019, que tem 1.024.111 KB de tamanho. As informações no formato eletrônico da listagem sequências são incorporadas neste documento por referência em sua totalidade.

CAMPO

[003] Esta invenção se refere a citocinas mascaradas e métodos relacionados ao uso e fabricação das mesmas.

FUNDAMENTOS

[004] O câncer é a segunda principal causa de morte nos Estados Unidos, sendo responsável por mais mortes do que as próximas cinco principais causas (doenças respiratórias crônicas, derrame, acidentes, doença de

Alzheimer e diabetes). Embora grandes avanços tenham sido feitos especialmente com terapias direcionadas, ainda há muito trabalho a ser feito nesse espaço. A imunoterapia e um ramo desse campo, a imuno-oncologia, está criando opções terapêuticas viáveis e estimulantes para o tratamento de doenças malignas. Especificamente, agora é reconhecido que uma marca registrada do câncer é a evasão imunológica e esforços significativos identificaram alvos e desenvolveram terapias para esses alvos para reativar o sistema imunológico para reconhecer e tratar o câncer.

[005] A terapia com citocinas é uma estratégia eficaz para estimular o sistema imunológico a induzir a citotoxicidade antitumoral. Por exemplo, a aldesleucina, uma forma recombinante de interleucina-2 (IL-2), foi aprovada pelo FDA para o tratamento de carcinoma de células renais metastático e melanoma. Infelizmente, as citocinas que são administradas a pacientes geralmente têm uma meia-vida muito curta, exigindo, portanto, dosagem frequente. Por exemplo, o rótulo do produto da aldesleucina, comercializado sob a marca Proleukin, afirma que o fármaco demonstrou meia-vida de 85 minutos em pacientes que receberam uma infusão intravenosa (IV) de 5 minutos. Além disso, a administração de altas doses de citocinas pode causar resultados adversos à saúde, como vazamento vascular, por meio da ativação imune sistêmica. Essas constatações ilustram a necessidade de desenvolver citocinas terapêuticas que visem efetivamente os tumores sem os efeitos colaterais associados à ativação imune sistêmica. São fornecidas aqui citocinas mascaradas, composições das mesmas e métodos de uso das mesmas para atender a essa necessidade.

[006] Todas as referências aqui citadas, incluindo os pedidos de patente, publicações de patentes e literatura científica são aqui incorporadas por referência em sua totalidade, como se cada referência individual fosse específica e individualmente indicada para ser incorporada por referência.

SUMÁRIO

[007] A invenção divulgada se refere à engenharia e ao uso de citocinas mascaradas ou fragmentos funcionais das mesmas que, em algumas modalidades, são geneticamente modificadas para serem mascaradas por uma porção química de mascaramento em um ou mais sítios de ligação do receptor da citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, as citocinas são geneticamente modificadas para serem ativadas por uma protease em um sítio-alvo, como em um microambiente tumoral, incluindo um ligante clivável proteoliticamente. Em algumas modalidades, o ligante clivável proteoliticamente liga a citocina à porção química de mascaramento, liga a citocina a um domínio de extensão de meia-vida e/ou liga a porção química de mascaramento a um domínio de extensão de meia-vida. A porção química de mascaramento bloqueia, oclui, inibe (por exemplo, diminui) ou, de outro modo, impede (por exemplo, mascara) a atividade ou ligação da citocina ao seu receptor ou proteína cognata. Mediante a clivagem proteolítica do ligante clivável no sítio alvo, a citocina se torna ativada, o que torna a mesma capaz de se ligar ao seu receptor ou proteína cognata com afinidade aumentada.

[008] Uma modalidade compreende uma citocina mascarada que compreende uma porção química de mascaramento; e uma citocina ou fragmento funcional desta, em que a porção química de mascaramento está ligada à citocina ou fragmento funcional desta através de um ligante. Em um aspecto, a citocina mascarada compreende ainda um domínio de extensão de meia-vida que está ligado à porção química de mascaramento ou à citocina ou fragmento funcional da mesma.

[009] Em uma modalidade, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma C para N-terminal: a) uma porção química de mascaramento; b) um primeiro ligante; c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma; e d) um domínio de extensão de meia-vida. Em uma

modalidade, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma C para N-terminal: a) uma porção química de mascaramento; b) um primeiro ligante; c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma; d) um segundo ligante e e) um domínio de extensão de meia-vida. Em uma modalidade, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma C para N-terminal: a) uma citocina ou fragmento funcional da mesma; b) um primeiro ligante; c) uma porção química de mascaramento; e d) um domínio de extensão de meia-vida.

[010] Em uma modalidade, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma C para N-terminal: a) uma citocina ou fragmento funcional da mesma; b) um primeiro ligante; c) uma porção química de mascaramento; d) um segundo ligante; e e) um domínio de extensão de meia-vida.

[011] Em uma modalidade, a citocina ou fragmento funcional desta é um polipeptídeo IL-2 ou fragmento funcional deste ou um polipeptídeo IL-15 ou fragmento funcional deste.

[012] Em uma modalidade, a citocina mascarada uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou IL-15 ou fragmento funcional do mesmo. Em uma modalidade, as substituições de aminoácidos reduzem a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou seu fragmento funcional para CD25 (IL-2Rα).

[013] Em uma modalidade, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida pela introdução de uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo que aumenta a afinidade do polipeptídeo IL- 2 ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rβ ou IL-2Rγ.

[014] Em uma modalidade, o domínio de extensão de meia-vida é

um anticorpo ou fragmento do mesmo e, em algumas modalidades, uma ou mais substituições de aminoácidos alterando a função efetora.

[015] Em uma modalidade, o anticorpo ou fragmento do mesmo é um domínio cristalizável do fragmento (domínio Fc) ou fragmento do mesmo.

[016] Em uma modalidade, o domínio de extensão de meia-vida é uma sequência de poliaminoácido, como um polipeptídeo PAS ou um polipeptídeo XTEN.

[017] Em uma modalidade, a citocina mascarada compreende uma segunda porção química de mascaramento, em que a segunda porção química de mascaramento está ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um segundo ligante.

[018] Em uma modalidade, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma C para N-terminal: a) uma porção química de mascaramento; b) um primeiro ligante; c) uma citocina ou fragmento funcional desta; d) um segundo ligante; e) uma segunda porção química de mascaramento; e f) um domínio de extensão de meia-vida.

[019] Em uma modalidade, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma C para N-terminal: a) uma porção química de mascaramento; b) um primeiro ligante; c) uma citocina ou fragmento funcional desta; d) um segundo ligante; e) uma segunda porção química de mascaramento; f) um terceiro ligante; e g) um domínio de extensão de meia-vida.

[020] Em uma modalidade, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma C para N-terminal: a) uma segunda porção química de mascaramento; b) um segundo ligante; c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma; d) um primeiro ligante; e) uma primeira porção química de mascaramento; e f) um domínio de extensão de meia-vida.

[021] Em uma modalidade, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma C para N-terminal: a) uma segunda

porção química de mascaramento; b) um segundo ligante; c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma; d) um primeiro ligante; e) uma primeira porção química de mascaramento; f) um terceiro ligante; e g) um domínio de extensão de meia-vida.

[022] Em uma modalidade, o domínio de extensão de meia-vida é um polipeptídeo de albumina ou fragmento funcional do mesmo.

[023] Em uma modalidade, o peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em: ABHD12, ADAM12, ABHD12B, ABHD13, ABHD17A, ADAM19, ADAM20, ADAM21, ADAM28, ADAM30, ADAM33, ADAM8, ABHD17A, ADAMDEC1, ADAMTS1, ADAMTS10, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS14, ADAMTS15, ADAMTS16, ADAMTS17, ADAMTS18, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTS20, ADAMTS3, ADAMTS4, ABHD17B, ADAMTS5, ADAMTS6, ADAMTS7, ADAMTS8, ADAMTS9, ADAMTSL1, ADAMTSL2, ADAMTSL3, ABHD17C, ADAMTSL5, ASTL, BMP1, CELA1, CELA2A, CELA2B, CELA3A, CELA3B, ADAM10, ADAM15, ADAM17, ADAM9, ADAMTS4, CTSE, CTSF, ADAMTSL4, CMA1, CTRB1, CTRC, CTSO, CTRl, CTSA, CTSW, CTSB, CTSC, CTSD, ESP1, CTSG, CTSH, GZMA, GZMB, GZMH, CTSK, GZMM, CTSL, CTSS, CTSV, CTSZ, HTRA4, KLK10, KLK11, KLK13, KLK14, KLK2, KLK4, DPP4, KLK6, KLK7, KLKB1, ECE1, ECE2, ECEL1, MASP2, MEP1A, MEP1B, ELANE, FAP, GZMA, MMP11, GZMK, HGFAC, HPN, HTRA1, MMP11, MMP16, MMP17, MMP19, HTRA2, MMP20, MMP21, HTRA3, HTRA4, KEL, MMP23B, MMP24, MMP25, MMP26, MMP27, MMP28, KLK5, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, LGMN, LNPEP, MASP1, PAPPA, PAPPA2, PCSK1, NAPSA, PCSK5, PCSK6, MME, MMP1, MMP10, PLAT, PLAU, PLG, PRSS1, PRSS12, PRSS2, PRSS21, PRSS3, PRSS33, PRSS4, PRSS55, PRSS57, MMP12, PRSS8, PRSS9, PRTN3, MMP13, MMP14, ST14, TMPRSS10, TMPRSS11A, TMPRSS11D, TMPRSS11E, TMPRSS11F, TMPRSS12, TMPRSS13, MMP15, TMPRSS15, MMP2, TMPRSS2, TMPRSS3,

TMPRSS4, TMPRSS5, TMPRSS6, TMPRSS7, TMPRSS9, NRDC, OVCH1, PAMR1, PCSK3, PHEX, TINAG, TPSAB1, TPSD1 e TPSG1.

[024] Em uma modalidade, o domínio de extensão de meia-vida é conjugado a um agente, como um inibidor de polimerização de tubulina, um agente de dano de DNA ou um inibidor de síntese de DNA, um maitansinoide, uma auristatina, um dímero de pirrolobenzodiazepina (PBD), uma caliqueamicina, uma duocarmicina, um dímero de indo-linobenzodiazepina ou derivado de exatecano Dxd.

[025] Em uma modalidade, o domínio de extensão de meia-vida é conjugado a um estimulante imune, como um estimulador de genes de interferon (STING) agonista, como um dinucleotídeo cíclico (CDN), como cGAMP, c-di-AMP, c- di-GMP, cAIMP, c-di-IMP ou 4- (2-cloro-6-fluorobenzil) -N- (furan-2-ilmetil) -3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] tiazina-6-carboxamida ou um agonista do receptor toll-like (TLR), como TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 ou TLR10.

[026] Em uma modalidade, a citocina mascarada compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, em que a porção química de mascaramento está ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida e em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida.

[027] Em uma modalidade, o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida.

[028] Uma modalidade compreende um ácido nucleico que codifica as citocinas mascaradas aqui descritas. Outra modalidade abrange um vetor que compreende o ácido nucleico. Em outra modalidade, uma célula hospedeira compreende o ácido nucleico. Outra modalidade compreende um ou

mais ácidos nucleicos que codificam as citocinas mascaradas aqui descritas. Outra modalidade abrange um vetor compreendendo o um ou mais ácidos nucleicos. Outra modalidade abrange um ou mais vetores compreendendo o um ou mais ácidos nucleicos.

[029] Em outra modalidade, é fornecido um método de produção de uma citocina mascarada que compreende a cultura da célula hospedeira sob uma condição que produz a citocina mascarada. Em uma modalidade, a citocina mascarada produzida pela célula hospedeira é recuperada. Uma modalidade abrange uma citocina mascarada produzida pelos métodos divulgados.

[030] Em uma modalidade, é fornecida uma composição que compreende uma citocina mascarada divulgada. Em outra modalidade, a composição compreende ainda um agente anti-inflamatório ou agente anticâncer, tal como um inibidor de PD-1, um inibidor de EGFR, um inibidor de HER2, um inibidor de VEGFR, um inibidor de CTLA-4, um inibidor de BTLA, um inibidor de B7H4, um inibidor de B7H3, um inibidor de CSFIR, um inibidor de HVEM, um inibidor de CD27, um inibidor de KIR, um inibidor de NKG2A, um agonista de NKG2D, um inibidor de TWEAK, um inibidor de ALK, um anticorpo de direcionamento de CD52, um anticorpo de direcionamento de CCR4, um inibidor de PD-L1, um inibidor de KIT, um inibidor de PDGFR, um inibidor de BAFF, um inibidor de HDAC, um inibidor de ligante VEGF, uma molécula de direcionamento de CD19, uma molécula de direcionamento de FOLR1, uma molécula de direcionamento de DLL3, uma molécula de direcionamento de DKK1, uma molécula de direcionamento de MUC1, uma molécula de direcionamento de MUC16, uma molécula de direcionamento de PSMA, uma molécula de direcionamento de MSLN, uma molécula de direcionamento de NY-ES0-1, uma molécula de direcionamento de B7H3, uma molécula de direcionamento de B7H4, uma molécula de direcionamento de BCMA, uma molécula de direcionamento de CD29, uma molécula de direcionamento de

CD151, uma molécula de direcionamento de CD123, uma molécula de direcionamento de CD33, uma molécula de direcionamento de CD37, uma molécula de direcionamento de CDH19, uma molécula de direcionamento de CEA, uma molécula de direcionamento de Claudin 18,2, uma molécula de direcionamento de CLEC12A, uma molécula de direcionamento de EGFRVIII, uma molécula de direcionamento de EPCAM, uma molécula de direcionamento de EPHA2, uma molécula de direcionamento de FCRH5, uma molécula de direcionamento de FLT3, uma molécula de direcionamento de GD2, uma molécula de direcionamento de glipicano 3, uma molécula de direcionamento de gpA33, uma molécula de direcionamento de GPRC5D, uma molécula de direcionamento de IL-23R, uma molécula de direcionamento de IL-1RAP, uma molécula de direcionamento de MCSP, uma molécula de direcionamento de RON, uma molécula de direcionamento de ROR1, uma molécula de direcionamento de STEAP2, uma molécula de direcionamento de TfR, uma molécula de direcionamento de CD166, uma molécula de direcionamento de TPBG, uma molécula de direcionamento de TROP2, um inibidor de proteassoma, um inibidor de ABL, um inibidor de CD30, um inibidor de FLT3, um inibidor de MET, um inibidor de RET, um inibidor de IL-1β, um inibidor de MEK, um inibidor de ROS1, um inibidor de BRAF, um inibidor de CD38, um inibidor de RANKL, um inibidor de B4GALNT1, um inibidor de SLAMF7, um inibidor de IDH2, um inibidor de mTOR, um anticorpo direcionamento CD20, um inibidor de BTK, um inibidor de PI3K, um inibidor de FLT3, um inibidor de PARP, um inibidor de CDK4, um inibidor de CDK6, um inibidor de FGFR, um inibidor de RAF, um inibidor de JAK1, um inibidor de JAK2, um inibidor de JAK3, um inibidor de IL-6, um inibidor de IL-17, um inibidor suavizado, um inibidor de IL-6R, um inibidor de BCL2, um inibidor de PTCH, um inibidor de PIGF, um inibidor de TGFB, um agonista de CD28, um agonista de CD3, um agonista de CD40, um agonista de GITR, um agonista de OX40, um agonista de VISTA, um agonista de CD137, um

inibidor de LAG3, um inibidor de TIM3, um inibidor de TIGIT ou um inibidor de IL-2R.

[031] Em uma modalidade, o agente anti-inflamatório é um inibidor da ciclo-oxigenase (COX), tal como um inibidor COX-1 e/ou COX-2, tal como SC-560, FR122047, P6, mofezolac, TFAP, flurbiprofeno, cetoprofeno, celecoxib, rofecoxibe, meloxicam, piroxicam, deracoxibe, parecoxibe, valdecoxibe, etoricoxibe, um derivado de cromeno, um derivado de cromano, N- (2-ciclo-hexiloxinitrofenil) metanossulfonamida, parecoxibe, lumiracoxibe, RS 57067, T-614, BMS-347070, JTE-522, S-2474, SVT- 2016, CT-3, ABT-963, SC-58125, nimesulida, flosulida, NS-398, L- 745337, RWJ-63556, L-784512, darbufelona, CS-502, LAS- 34475, LAS- 34555, S-33516, diclofenaco, ácido mefenâmico, SD-8381, ibuprofeno, naproxeno, cetorolaco, indometacina, aspirina, naproxeno, tolmetina, piroxicam ou meclofenamato.

[032] Em uma modalidade, o agente anti-inflamatório é um inibidor de NF-κB, tal como um inibidor de complexo IKK, um inibidor de degradação de IκB, um inibidor de translocação nuclear NF-κB, um inibidor de acetilação p65, um inibidor de ligação de DNA NF-κB, Inibidor de transativação de NF-κB ou um inibidor de indução de p53.

[033] Em uma modalidade, o inibidor de NF-κB é TPCA-1, inibidor de ativação de NF-κB VI (BOT-64), BMS-345541, amlexanox, SC-514 (GK-01140), IMD-0354, IKK-16, BAY -11-7082, MG-115, MG-132, lactacistina, epoxomicina, partenolida, carfilzomibe, MLN-4924 (pevonedistat), JSH-23 rolipram, ácido gálico, ácido anacárdico, GYY-4137, p-XSC, CV-3988, prostaglandina E2 (PGE2), LY-294002, wortmanina, mesalamina, quinacrina ou flavopiridol.

[034] Uma modalidade abrange uma composição farmacêutica compreendendo uma citocina mascarada divulgada e um transportador farmaceuticamente aceitável.

[035] Outra modalidade abrange um kit compreendendo a citocina mascarada divulgada.

[036] Outra modalidade compreende um método de tratamento ou prevenção de uma doença neoplásica em um indivíduo, o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de uma composição de citocina mascarada divulgada para o tratamento de uma doença ou condição, tal como uma doença neoplásica, por exemplo, Câncer. Em uma modalidade, o câncer é leucemia, linfoma, câncer de cabeça e pescoço, câncer colorretal, câncer de próstata, câncer pancreático, melanoma, câncer de mama, neuroblastoma, câncer de pulmão, câncer de ovário, câncer ósseo (por exemplo, osteossarcoma, condrossarcoma, sarcoma de Ewing), câncer de bexiga, câncer cervical, câncer de fígado, câncer de rim, câncer de pele, câncer testicular, câncer adrenal, carcinoma adenoide cístico, câncer anal, câncer cerebral, carcinoma ductal, câncer endometrial, câncer esofágico, câncer gástrico, câncer oral, câncer de tireoide, retinoblastoma, câncer de paratireoide, câncer de hipófise, câncer do ducto biliar ou câncer uterino. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado do grupo que consiste em linfoma, sarcoma, câncer de bexiga, câncer ósseo, tumor cerebral, câncer cervical, câncer de cólon, câncer de esôfago, câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço, câncer de rim, mieloma, câncer de tireoide, leucemia, câncer de próstata, câncer de mama (por exemplo, triplo negativo, ER positivo, ER negativo, resistente a quimioterapia, resistente a Herceptin, HER2 positivo, resistente a doxorrubicina, resistente a tamoxifeno, carcinoma ductal, carcinoma lobular, primário, metastático), câncer de ovário, câncer de pâncreas, câncer de fígado (por exemplo, carcinoma hepatocelular), câncer de pulmão (por exemplo, carcinoma de células não pequenas do pulmão, carcinoma de células escamosas do pulmão, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes do pulmão, carcinoma de células pequenas do pulmão, carcinoide, sarcoma), glioblastoma multiforme,

glioma, melanoma, próstata câncer, câncer de próstata resistente à castração, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, glioblastoma, câncer de ovário, câncer de pulmão, carcinoma de células escamosas (por exemplo, cabeça, pescoço ou esôfago), câncer colorretal, leucemia, leucemia mieloide aguda, linfoma, linfoma de células B ou mieloma múltiplo. Exemplos adicionais incluem câncer da tireoide, sistema endócrino, cérebro, mama, colo do útero, cólon, cabeça e pescoço, esôfago, fígado, rim, pulmão, pulmão de células não pequenas, melanoma, mesotelioma, ovário, sarcoma, estômago, útero ou Meduloblastoma, Doença de Hodgkin, Linfoma Não-Hodgkin, mieloma múltiplo, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, câncer de ovário, rabdomiossarcoma, trombocitose primária, macroglobulinemia primária, tumores cerebrais primários, câncer, câncer de pele maligno pré-insular carcinoma da bexiga urinária lesões, câncer testicular, linfomas, câncer de tireoide, neuroblastoma, câncer de esôfago, câncer do trato geniturinário, hipercalcemia maligna, câncer endometrial, câncer cortical adrenal, neoplasias do pâncreas endócrino ou exócrino, câncer medular de tireoide, carcinoma medular de tireoide, melanoma, câncer colorretal, câncer papilar de tireoide, carcinoma hepatocelular, doença de Paget do mamilo, tumores filoides, carcinoma lobular, carcinoma ductal, câncer das células estreladas pancreáticas, câncer das células estreladas hepáticas ou câncer de próstata.

[037] Outra modalidade compreende um método de tratamento ou prevenção de uma doença inflamatória ou autoimune em um indivíduo, o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de uma composição de citocina mascarada divulgada, em que a doença inflamatória ou autoimune é selecionada do grupo que consiste em aterosclerose, obesidade, doença inflamatória intestinal (IBD), artrite reumatoide, encefalite alérgica, psoríase, doença cutânea atópica, osteoporose, peritonite, hepatite, lúpus, doença celíaca, síndrome de Sjogren, polimialgia reumática, esclerose múltipla

(MS), espondilite anquilosante diabetes mellitus tipo 1, alopecia areata, vasculite e arterite temporal, doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD), asma, COPD, uma doença autoimune paraneoplásica, inflamação da cartilagem, artrite juvenil, artrite reumatoide juvenil, artrite reumatoide juvenil pauciarticular, artrite reumatoide juvenil poliarticular, artrite reumatoide juvenil de início sistêmico, espondilite anquilosante juvenil, artrite enteropática juvenil, artrite reativa juvenil, Síndrome de Reiter juvenil, Síndrome SEA (Soronegatividade, Entesopatia, Síndrome de Artropatia), dermatomiosite juvenil, artrite psoriática juvenil, Escleroderma juvenil, lúpus eritematoso sistêmico juvenil, vasculite juvenil, artrite reumatoide pauciarticular, artrite reumatoide de início sistêmico, artrite enteropática, artrite reativa, Síndrome de Reiter, dermatomiosite, artrite psoriática, Escleroderma, vasculite, miolite, polimiolite, dermatomiolite, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, arterite, polomialgia reumática, sarcoidose, esclerose, esclerose biliar primária, colangite esclerosante, psoríase, psoríase em placas, psoríase gutata, psoríase inversa, psoríase pustular, psoríase eritrodérmica, dermatite, dermatite atópica, aterosclerose, doença de Still, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), miastenia grave, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença celíaca, rinossinusite, rinossinusite com pólipos, esofagite eosinofílica, bronquite eosinofílica, doença de Guillain-Barré, tireoidite (por exemplo, doença de Graves), doença de Addison, fenômeno de Raynaud, hepatite autoimune, rejeição de transplante, dano renal, vasculite induzida por hepatite C ou perda espontânea de gravidez.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[038] **As Figura 1A** e **Figura 1B** mostram a estrutura de modalidades exemplificativas de uma citocina mascarada que inclui uma porção química de mascaramento, uma citocina ou fragmento funcional desta ("citocina"), um domínio de extensão de meia-vida e um primeiro ligante que inclui um primeiro peptídeo clivável ("1CP"), um primeiro domínio espaçador N-

terminal ("1NSD") e um primeiro domínio espaçador C-terminal ("1CSD"). Essas modalidades exemplificativas também incluem um segundo ligante que inclui um segundo peptídeo clivável ("2CP"), um segundo domínio espaçador N-terminal ("2NSD") e um segundo domínio espaçador C-terminal ("2CSD"). Como mostrado pelas setas, embora as modalidades exemplificativas mostrem a porção química de mascaramento ligada ao primeiro ligante, e a citocina ou fragmento funcional da mesma está ligada ao primeiro ligante e ao segundo ligante, a porção química de mascaramento e a citocina ou fragmento funcional da mesma podem ser intercambiadas de modo que a citocina ou fragmento funcional da mesma seja ligada ao primeiro ligante e a porção química de mascaramento seja ligada ao primeiro ligante e ao segundo ligante. A **Figura 1A** mostra a estrutura de uma modalidade exemplificativa de uma citocina mascarada como um monômero. A **Figura 1B** mostra a estrutura de uma modalidade exemplificativa de uma citocina mascarada como um homodímero formado por ligações dissulfeto.

[039] **As Figura 2A** e **Figura 2B** mostram a estrutura de modalidades exemplificativas de uma citocina mascarada que inclui uma primeira porção química de mascaramento ("Máscara 1"), uma citocina ou fragmento funcional desta ("citocina"), uma segunda porção química de mascaramento ("Máscara 2"), uma domínio de extensão de meia-vida, um primeiro ligante que inclui um primeiro peptídeo clivável ("1CP"), um primeiro domínio espaçador N-terminal ("1NSD") e um primeiro domínio espaçador C-terminal ("1CSD"), e um segundo ligante que inclui um segundo peptídeo clivável ("2CP"), um segundo domínio espaçador N-terminal ("2NSD") e um segundo domínio espaçador C-terminal ("2CSD"). Essas modalidades exemplificativas também incluem um terceiro ligante que inclui um terceiro peptídeo clivável ("3CP"), um terceiro domínio espaçador N-terminal ("3NSD") e um terceiro domínio espaçador C-terminal ("3CSD"). **Figura 2A** mostra a estrutura de uma

modalidade exemplificativa de uma citocina mascarada como um monômero. **Figura 2B** mostra a estrutura de uma modalidade exemplificativa de uma citocina mascarada como um homodímero formado por ligações dissulfeto.

[040] **A Figura 3A** mostra a estrutura de uma modalidade exemplificativa de uma citocina mascarada que inclui uma porção química de mascaramento, uma citocina ou fragmento funcional desta ("citocina"), um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida. A modalidade exemplificativa mostrada na **Figura 3A** também inclui um primeiro ligante que inclui um primeiro peptídeo clivável ("1CP"), um primeiro domínio espaçador N-terminal ("1NSD") e um primeiro domínio espaçador C-terminal ("1CSD"), e um segundo ligante que inclui um segundo peptídeo clivável ("2CP"), um segundo domínio espaçador N-terminal ("2NSD") e um segundo domínio espaçador C-terminal ("2CSD"). Os exemplos de primeiro e segundo domínios de extensão de meia-vida incluem modificações “knobs-into-holes” que promovem a associação do primeiro domínio de extensão de meia-vida com o segundo domínio de extensão de meia-vida, conforme mostrado pelo "hole" na primeira meia-vida domínio de extensão de vida e o “knob” no segundo domínio de extensão de meia-vida. O primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida também são mostrados como associados, pelo menos em parte, devido à formação de ligações dissulfeto. Deve ser entendido que, embora o "hole" seja representado como parte do primeiro domínio de extensão de meia-vida (ligado à porção de máscara) e o "knob" seja representado como parte do segundo domínio de extensão de meia-vida (ligado à citocina), o "hole" e o "knob" podem, alternativamente, ser incluídos no segundo domínio de extensão de meia-vida e no primeiro domínio de extensão de meia-vida, respectivamente, de modo que o "hole" seja uma parte do segundo domínio de extensão de vida (ligado à citocina) e o “knob” seja parte do primeiro domínio de extensão de meia-vida (ligado à

porção química de mascaramento). A **Figura 3B** mostra a estrutura de uma modalidade exemplificativa de uma citocina mascarada que inclui uma porção química de mascaramento, uma citocina ou fragmento funcional desta ("citocina"), um primeiro domínio de extensão de meia-vida, um segundo domínio de extensão de meia-vida e um terceiro ligante que inclui um terceiro domínio espaçador N-terminal ("3NSD") e um terceiro domínio espaçador C-terminal ("3CSD"). O terceiro ligante liga o primeiro domínio de extensão de meia-vida ao segundo domínio de extensão de meia-vida. A modalidade exemplificativa mostrada na **Figura 3B** também inclui um primeiro ligante que inclui um primeiro peptídeo clivável ("1CP"), um primeiro domínio espaçador N-terminal ("1NSD") e um primeiro domínio espaçador C-terminal ("1CSD"), e um segundo ligante que inclui um segundo peptídeo clivável ("2CP"), um segundo domínio espaçador N-terminal ("2NSD") e um segundo domínio espaçador C-terminal ("2CSD").

[041] **A Figura 4** mostra um dímero da citocina mascarada exemplificativa mostrada na **Figura 3A** formado por ligações dissulfeto.

[042] **A Figura 5A** mostra a estrutura de uma modalidade exemplificativa de uma citocina mascarada que inclui uma porção química de mascaramento ("Máscara 1"), um primeiro domínio de extensão de meia-vida, uma segunda porção química de mascaramento ("Máscara 2"), uma citocina ou fragmento funcional desta ("citocina") e um segundo domínio de extensão de meia-vida. A modalidade exemplificativa mostrada na **Figura 5A** também inclui um primeiro ligante que inclui um primeiro peptídeo clivável ("1CP"), um primeiro domínio espaçador N-terminal ("1NSD") e um primeiro domínio espaçador C-terminal ("1CSD"), um segundo ligante que inclui um segundo peptídeo clivável ("2CP"), um segundo domínio espaçador N-terminal ("2NSD") e um segundo domínio espaçador C-terminal ("2CSD") e um terceiro ligante que inclui um terceiro peptídeo clivável ("3CP"), um terceiro domínio espaçador N-terminal ("3NSD") e um terceiro domínio espaçador C-terminal ("3CSD"). Deve ser

entendido que, embora o "hole" seja representado como parte do primeiro domínio de extensão de meia-vida (ligado à porção de máscara) e o "knob" seja representado como parte do segundo domínio de extensão de meia-vida (ligado à citocina), o "hole" e o "knob" podem, alternativamente, ser incluídos no segundo domínio de extensão de meia-vida e no primeiro domínio de extensão de meia-vida, respectivamente, de modo que o "hole" seja uma parte do segundo domínio de extensão de vida (ligado à citocina) e o “knob” seja parte do primeiro domínio de extensão de meia-vida (ligado à porção química de mascaramento). A **Figura 5B** mostra a estrutura de uma modalidade exemplificativa de uma citocina mascarada que inclui uma primeira porção química de mascaramento ("Máscara 1"), um primeiro domínio de extensão de meia-vida, uma segunda porção química de mascaramento ("Máscara 2"), uma citocina ou fragmento funcional desta ("citocina"), um segundo domínio de extensão de meia-vida e um quarto ligante que inclui um quarto domínio espaçador N-terminal ("4NSD") e um quarto domínio espaçador C-terminal ("4CSD"). O quarto ligante liga o primeiro domínio de extensão de meia-vida ao segundo domínio de extensão de meia-vida. A modalidade exemplificativa mostrada na **Figura 5B** também inclui um primeiro ligante que inclui um primeiro peptídeo clivável ("1CP"), um primeiro domínio espaçador N-terminal ("1NSD") e um primeiro domínio espaçador C-terminal ("1CSD"), um segundo ligante que inclui um segundo peptídeo clivável ("2CP"), um segundo domínio espaçador N-terminal ("2NSD") e um segundo domínio espaçador C-terminal ("2CSD") e um terceiro ligante que inclui um terceiro peptídeo clivável ("3CP"), um terceiro domínio espaçador N-terminal ("3NSD") e um terceiro domínio espaçador C-terminal ("3CSD"). Conforme mostrado pelas setas nas **Figuras 5A** e **5B**, enquanto a modalidade exemplificativa mostra a segunda porção química de mascaramento ligada ao terceiro ligante e a citocina ou fragmento funcional da mesma está ligada ao terceiro ligante e ao segundo ligante, a primeira porção química de

mascaramento e a citocina ou fragmento funcional da mesma podem ser intercambiado de modo que a citocina ou fragmento funcional da mesma esteja ligado ao terceiro ligante e a primeira porção química de mascaramento esteja ligada ao terceiro ligante e ao segundo ligante.

[043] **A Figura 6** mostra um dímero da citocina mascarada exemplificativa mostrada na **Figura 5A** formado por ligações dissulfeto.

[044] **As Figuras 7A-7E** mostram modalidades exemplificativas de citocinas mascaradas antes da clivagem (esquerda) e após (direita) por uma protease, como no microambiente tumoral. As **Figuras 7A-7D** mostram modalidades exemplificativas de uma citocina IL-2 mascarada e a **Figura 7E** mostra uma modalidade exemplificativa de uma citocina IL-15 mascarada. A clivagem por uma protease libera uma porção química de mascaramento (por exemplo, IL-2Rβ, como mostrado nas **Figuras 7A, 7B**e **7D**), ou libera uma IL-2 (**Figura 7C**), ou libera IL-15 (**Figura 7E**).

[045] **A Figura 8** mostra a análise SDS-PAGE em amostras de fluxo passante (FT) (isto é, proteínas que não se ligaram à coluna de Proteína A) e as amostras eluídas (E) (isto é, proteínas que se ligaram à coluna de Proteína A e foram eluídas a partir da mesma) após a produção e purificação de construtos exemplificativos (AK304, AK305, AK307, AK308, AK309, AK310, AK311, AK312, AK313, AK314 e AK315).

[046] As **Figuras 9A-9D** mostram resultados de análise de SPR que testou a ligação de construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos (AK215 e AK216), ou um controle de rhIL2, a CD25-Fc. A **Figura 9A** mostra a interação entre AK215 e CD25-Fc, a **Figura 9B** mostra a interação entre AK216 e CD25-Fc e a **Figura 9C** mostra a interação entre um controle de IL2 humana recombinante (rhIL2) e CD25-Fc. A **Figura 9D** fornece uma tabela que resume os dados obtidos para a constante de associação (ka), constante de dissociação (kd), constante de dissociação de equilíbrio (KD), bem como ovalor

de Chi ^{2} e o valor U para cada interação.

[047] As **Figuras 10A-10D** mostram resultados da análise SPR que testou a ligação de construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos (AK216 e AK218), ou um controle de rhIL2, a CD122-Fc. A **Figura 10A** mostra a interação entre AK216 e CD122-Fc, a **Figura 10B** mostra a interação entre AK218 e CD122-Fc e a **Figura 10C** mostra a interação entre um controle de IL2 humana recombinante (rhIL2) e CD122-Fc. A **Figura 10D** fornece uma tabela que resume os dados obtidos para a constante de associação (ka), constante de dissociação (kd), constante de dissociação de equilíbrio (KD), bem como o valor de Chi^2 e o valor U para cada interação.

[048] **A Figura 11A** mostra uma modalidade exemplificativa de citocinas mascaradas antes da clivagem (esquerda) e após (direita) por uma protease, como no microambiente tumoral. A **Figura 11B** mostra a análise SDS-PAGE de um construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado exemplificativo que foi incubado na ausência (faixa da esquerda) ou na presença (faixa da direita) da protease MMP10, que demonstra a liberação de IL-2 da porção Fc.

[049] **As Figuras 12A-12D** mostram a ativação de STAT5 (%) em PBMCs tratadas com o construto AK032, AK035, AK041 ou rhIL-2 como um controle. Os níveis de ativação de STAT5 (%) são mostrados para células NK, células T CD8+, células T efetoras (Teff) e células T reguladoras (Treg), conforme determinado após a incubação com rhIL-2 (**Figura 12A**), AK032 (**Figura 12B**), AK035 (**Figura 12C**) ou AK041 (**Figura 12D**).

[050] **As Figuras 13A-13C** mostram a ativação de STAT5 (%) em PBMCs tratadas com o construto AK081 ou AK032. O construto AK081 com e sem exposição anterior a MMP10 foi testado. Um controle de isotipo, bem como um controle negativo sem IL-2 também foi testado. Os níveis de ativação de STAT5 (%) são mostrados para células NK (**Figura 13A**), células T CD8+ (**Figura 13C**) e células T CD4+ (**Figura 13B**).

[051] **As Figuras 14A-14D** mostram os resultados de estudos de ativação de STAT5 em PBMCs usando construtos AK081 e AK111, bem como controles que incluíram um rhIL-2 e anticorpo anti-RSV. Um controle sem tratamento também foi testado. EC50 (pM) também é mostrado para os tratamentos rhIL-2, AK081 e AK111. A ativação de STAT5 (%) é mostrada para células CD4+ FoxP3+ CD25+ (**Figura 14A**), células CD8+ (**Figura 14B**) e células CD4+ FoxP3-CD25- (**Figura 14C**). **Figura 14D** fornece EC50 (pM) e dados de fold-change para os construtos AK081, AK111, bem como o controle de rhIL-2.

[052] **Figuras 15A-15D** mostram os resultados de estudos de ativação de STAT5 em PBMCs usando construtos AK167 e AK168, bem como controles que incluíram um rhIL-2 e anticorpo anti-RSV. Um controle sem tratamento também foi testado. EC50 (pM) também é mostrada para os tratamentos com rhIL-2, AK167 e AK168. A ativação de STAT5 (%) é mostrada para células CD4+FoxP3+CD25+ (**Figura 15A**), células CD8+ (**Figura 15B**) e células CD4+FoxP3-CD25- (**Figura 15C**). A **Figura 15D** fornece EC50 (pM) e dados de fold-change para os construtos AK167 e AK168, bem como o controle de rhIL-2.

[053] **As Figuras 16A-16D** mostram a ativação de STAT5 (%) em PBMCs tratadas com o construto AK165 ou AK166, ou um controle de isotipo ou um controle IL-2-Fc, que foram (+ MMP10) ou não foram previamente expostos à protease MMP10. A chave como mostrado na **Figura 16A** também se aplica à **Figura 16B**, e a chave como mostrado na **Figura 16C** também se aplica à **Figura 16D**. A ativação de STAT5 (%) é mostrada para células T reguladoras CD4+ FoxP3+ (**Figura 16A**), células T auxiliares CD4+ FoxP3- (**Figura 16B**), células T citotóxicas CD8+ (**Figura 16C**) e células CD56+ NK (**Figura 16D**).

[054] **As Figuras 17A-17D** mostram a ativação de STAT5 (%) em PBMCs tratadas com o construto AK109 ou AK110, ou um controle de isotipo ou um controle IL-2-Fc, que foram (+ MMP10) ou não foram previamente expostas

à protease MMP10. A chave como mostrado na **Figura 17B** também se aplica à **Figura 17A**. A ativação de STAT5 (%) é mostrada para células NK (**Figura 17A**), células CD8 (**Figura 17B**) e células CD4 (**Figura 17C**).

[055] **As Figuras 18A-18D** mostram os resultados de estudos de ativação de STAT5 em PBMCs usando os construtos AK211, AK235, AK253, AK306, AK310, AK314 e AK316, bem como um controle de rhIL-2. A ativação de STAT5 (%) é mostrada para células CD3+CD4+FoxP3+ (**Figura 18A**), células CD3+CD4+FoxP3- (**Figura 18B**) e células CD3+CD8+ (**Figura 18C**). **Figura 18D** fornece dados de EC50 para cada um dos construtos testados, bem como o controle de rhIL-2.

[056] **As Figuras 19A-19D** mostram os resultados de estudos de ativação de STAT5 em PBMCs usando os construtos AK081, AK167, AK216, AK218, AK219, AK220 e AK223 que foram ativados por protease, bem como um controle de rhIL-2. A ativação de STAT5 (%) é mostrada para células T reguladoras CD4+FoxP3+CD25+ (**Figura 19A**), células CD4+FoxP3-CD25- (**Figura 19B**) e células CD8+ (**Figura 19C**). **Figura 19D** fornece dados de EC50 para cada um dos construtos testados, bem como o controle de rhIL-2.

[057] **As Figuras 20A-20C** mostram a ativação de STAT5 (%) em PBMCs tratadas com o construto AK081, AK189, AK190 ou AK210 ou um controle anti-RSV. A chave como mostrado na **Figura 20A** também se aplica às **Figuras 20B** e **20C**. A ativação de STAT5 (%) é mostrada para células T reguladoras (**Figura 20A**), células T auxiliares CD4 (**Figura 20B**) e células CD8 (**Figura 20C**).

[058] **As Figuras 21A-21C** mostram a ativação de STAT5 (%) em PBMCs tratadas com o construto AK167, AK191, AK192 ou AK193 ou um controle anti-RSV. A chave como mostrado na **Figura 21A** também se aplica às **Figuras 21B** e **21C**. A ativação de STAT5 (%) é mostrada para células T reguladoras (**Figura 21A**), células T auxiliares CD4 (**Figura 21B**) e células CD8

(**Figura 21C**).

[059] **As Figuras 22A** e **22B** mostram os resultados de bioensaios de repórter em um construto de polipeptídeo de IL-15 mascarado exemplificativo, AK248, com (+ MMP) ou sem exposição anterior a uma protease de ativação, ou um rhIL-15 como um controle. A **Figura 22A** mostra os resultados de um bioensaio repórter usando uma linhagem celular repórter HEK-Blue IL2 e a **Figura 22B** mostra os resultados de um bioensaio de repórter usando um bioensaio de IL-15 com uma linha de células CTLL2 de camundongo.

[060] **As Figuras 23A-23D** mostram resultados de estudos farmacocinéticos realizados em camundongos com tumor usando o construto AK032, AK081, AK111, AK167 ou AK168, ou um controle anti-RSV. A **Figura 23A** fornece uma representação simplista da estrutura de cada um dos construtos testados. A **Figura 23B** mostra os níveis de Fc no plasma (µg/ml) pela detecção de IgG humana, a **Figura 23C** mostra os níveis de Fc-CD122 no plasma (µg/ml) pela detecção de CD122 humano, e a **Figura 23D** mostra os níveis de Fc-IL2 no plasma (µg/ml) pela detecção de IL-2 humana. Antes da etapa de detecção, um IG anti-humano foi usado como o anticorpo de captura.

[061] **As Figuras 24A-24D** mostram resultados de estudos farmacocinéticos realizados em camundongos com tumor usando o construto AK167, AK191 AK197, AK203, AK209, ou AK211, ou um controle anti-RSV. **Figura 24A** fornece uma representação simplista da estrutura de cada um dos construtos testados. A **Figura 24B** mostra os níveis de Fc no plasma (µg/ml) pela detecção de IgG humana, a **Figura 24C** mostra os níveis de Fc-IL2 no plasma (µg/ml) pela detecção de IL-2 humano e a **Figura 24D** mostra os níveis de Fc-CD122 no plasma (µg/ml) pela detecção de CD122 humana. Antes da etapa de detecção, uma IG anti-humana foi usada como o anticorpo de captura.

[062] **As Figuras 25A-25L** mostram os resultados de estudos que testam as respostas *in vivo* das porcentagens de CD4, CD8, NK e Treg no baço,

sangue e tumor, usando o construto AK032, AK081, AK111, AK167, ou AK168, ou um controle de IgG anti- RSV. Para o tecido do baço, a % de células CD8 de células CD3 (**Figura 25A**), % de CD4 de células CD3 (**Figura 25B**), % de células NK de células CD3- (**Figura 25C**), % de FoxP3 de células CD4 (**Figura 25D**) é mostrada. Para o sangue, a % de células CD8 de células CD3 (**Figura 25E**), % de CD4 de células CD3 (**Figura 25F**), % de células NK de células CD3- (**Figura 25G**), % de FoxP3 de células CD4 (**Figura 25H**) é mostrada. Para tecido tumoral, a % de células CD8 de células CD3 (**Figura 25I**), % de CD4 de células CD3 (**Figura 25J**), % de células NK de células CD3- (**Figura 25K**), % de FoxP3 de células CD4 (**Figura 25L**) é mostrada.

[063] **As Figuras 26A-26L** mostram resultados de estudos que testam as respostas *in vivo* de CD4, CD8, NK, e porcentagens de Treg no baço, sangue e tumor, usando o construto AK167, AK168, AK191, AK197, AK203, AK209 ou AK211, ou um controle de IgG anti-RSV. Para o tecido do baço, a % de células CD8 de células CD3 (**Figura 26A**), % de CD4 de células CD3 (**Figura 26B**), % de células NK de células CD3- (**Figura 26C**), % de FoxP3 de células CD4 (**Figura 26D**) é mostrada. Para o sangue, a % de células CD8 de células CD3 (**Figura 26E**), % de CD4 de células CD3 (**Figura 26F**), % de células NK de células CD3- (**Figura 26G**), % de FoxP3 de células CD4 (**Figura 26H**) é mostrada. Para tecido tumoral, a % de células CD8 de células CD3 (**Figura 26I**), % de CD4 de células CD3 (**Figura 26J**), % de células NK de células CD3- (**Figura 26K**), % de FoxP3 de células CD4 (**Figura 26L**) é mostrada.

[064] **As Figuras 27A-27L** mostram resultados de estudos que testam as respostas *in vivo* de porcentagens de CD4, CD8, NK e Treg no baço, sangue e tumor, usando o construto AK235, AK191, AK192, AK193, AK210, AK189, AK190 ou AK211 ou um controle de IgG anti-RSV. Para o tecido do baço, a % de células CD8 de células CD3 (**Figura 27A**), % de CD4 de células CD3 (**Figura 27B**), % de células NK de células CD3- (**Figura 27C**), % de FoxP3 de

células CD4 (**Figura 27D**) é mostrada. Para o sangue, a % de células CD8 de células CD3 (**Figura 27E**), % de CD4 de células CD3 (**Figura 27F**), % de células NK de células CD3- (**Figura 27G**), % de FoxP3 de células CD4 (**Figura 27H**) é mostrada. Para tecido tumoral, a % de células CD8 de células CD3 (**Figura 27I**), % de CD4 de células CD3 (**Figura 27J**), % de células NK de células CD3- (**Figura 27K**), % de FoxP3 de células CD4 (**Figura 27L**) é mostrada.

[065] **As Figuras 28A-28I** mostram resultados de ativação de células T *in vivo* no baço, sangue e tumor, usando o construto AK235, AK191, AK192, AK193, AK210, AK189, AK190 ou AK211. A ativação das células T foi medida como a intensidade média de fluorescência (MFI) de CD25 em células T CD8+ (**Figura 28A; Figura 28D; Figura 28G**), células T CD4+ (**Figura 28B; Figura 28E; Figura 28H**), ou células Foxp3+ (**Figura 28C; Figura 28F; Figura 28I**) no baço, sangue e tumor. A análise estatística foi realizada usando ANOVA de uma via em comparação com o construto AK211 não clivável.

[066] **As Figuras 29A-29D** mostram os resultados de estudos que testam a clivagem *in vivo* dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos AK168 (sequência de peptídeo clivável: MPYDLYHP; SEQ ID NO: 96) e AK209 (sequência de peptídeo clivável: VPLSLY; SEQ ID NO: 135) **Figura 29E** mostra os resultados de um estudo farmacocinético da concentração plasmática total de IgG (µg/ml) para os níveis totais dos construtos AK167, AK168 e AK209 e para os níveis de formas não clivadas de cada construto.

[067] **As Figuras 30A-30D** mostram os resultados de um estudo *in vivo* que avaliou o vazamento vascular usando o construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado exemplificativo AK111 ou AK168, ou o construto de polipeptídeo de IL-2 não mascarado AK081 ou AK167, ou um controle anti-RSV. **A Figura30A** mostra a porcentagem (%) de perda de peso corporal, e as **Figuras 30B, 30C**e **30D** mostram o peso em gramas do fígado, pulmão e baço, respectivamente, para cada um.

[068] **As Figuras 31A** e **31B** mostram os resultados de um estudo *in vivo* que avaliou o vazamento vascular conforme indicado medindo a extensão do vazamento de corante para o tecido do fígado e pulmão após a administração do construto AK081, AK111, AK167 ou AK168 ou um controle anti-RSV. A extensão do vazamento de corante para o fígado (**Figura 31A**) e o pulmão (**Figura 31B**) foi medida com base na absorvância a 650 nm.

[069] **As Figuras 32A** e **32B** mostram resultados de um estudo *in vivo* que avaliou vazamento vascular conforme indicado por meio da medição da extensão de invasão perivascular de célula mononuclear para o tecido do fígado e pulmão após a administração do construto AK081, AK111, AK167 ou AK168 ou um controle anti-RSV. O número médio de células mononucleares no fígado (**Figura 32A**) e o número médio de células mononucleares no pulmão (**Figura 32B**) representado para cada um.

[070] **As Figuras 33A** e **33B** mostram resultados de um estudo de modelo de tumor singênico que avaliou o volume do tumor e o peso corporal ao longo do tratamento com o construto AK032, AK081, AK111, AK167 ou AK168 ou um controle anti-RSV. **Figura 33A** mostra dados sobre o volume do tumor ao longo do tratamento e a **Figura 33B** mostra dados sobre a alteração percentual (%) no peso corporal ao longo do tratamento.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[071] São fornecidas aqui citocinas ou fragmentos funcionais das mesmas que, em algumas modalidades, são geneticamente modificadas para serem mascaradas por uma porção química de mascaramento em um ou mais sítios de ligação do receptor da citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, as citocinas são geneticamente modificadas para serem ativadas por uma protease em um sítio-alvo, como em um microambiente tumoral, incluindo um ligante clivável proteoliticamente. Em algumas modalidades, o ligante clivável proteoliticamente liga a citocina à porção química

de mascaramento, liga a citocina a um domínio de extensão de meia-vida e/ou liga a porção química de mascaramento a um domínio de extensão de meia-vida. A porção química de mascaramento bloqueia, oclui, inibe (por exemplo, diminui) ou, de outro modo, impede (por exemplo, mascara) a atividade ou ligação da citocina ao seu receptor ou proteína cognata. Mediante a clivagem proteolítica do ligante clivável no sítio alvo, a citocina se torna ativada, o que torna a mesma capaz de se ligar ao seu receptor ou proteína cognata com afinidade aumentada.

[072] Ao usar uma porção química de mascaramento, os efeitos colaterais sistêmicos de uma citocina administrada podem ser reduzidos interferindo na capacidade de ligação da citocina. Por exemplo, a IL-2 recombinante em alta dose (aldesleucina) foi aprovada pelo FDA para o tratamento de carcinoma de células renais metastático e melanoma, mas foi associada a graves efeitos colaterais cardiovasculares, hepáticos, pulmonares, gastrointestinais, neurológicos e hematológicos. Estudos pré-clínicos mostraram, por exemplo, que o edema pulmonar induzido por IL-2 é causado pela interação entre IL-2 e a subunidade IL-2Rα (CD25) do receptor de IL-2 (IL-2R) nas células endoteliais pulmonares, e que esse edema pulmonar mediado por IL-2 pode ser anulado por interferir com a capacidade da IL-2 de se ligar a IL-2Rα. *Consultar* Krieg et al. (2010) PNAS, 107 (26): 11906-11911. Assim, em algumas modalidades em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é um polipeptídeo de IL-2, uma porção química de mascaramento é empregada que bloqueia, oclui, inibe (por exemplo, diminui) ou impede (por exemplo, mascara) a atividade ou ligação de um IL -2 citocina para IL-2Rα. Para reduzir ainda mais os efeitos sistêmicos de um polipeptídeo de IL-2 mascarado, o polipeptídeo de IL-2 mascarado pode incluir ainda uma porção química de mascaramento que bloqueia, oclui, inibe (por exemplo, diminui) ou de outra forma impede (por exemplo, mascara) a atividade ou ligação do Citocina IL-2 para as subunidades IL-2Rβ e/ou IL-2Rγ de IL-2R. Estratégias semelhantes são igualmente

empregadas para outras citocinas, interferindo com sua capacidade de se ligar a certas proteínas (por exemplo, uma (s) subunidade (s) de receptor (es)) que estão associadas a causar efeitos colaterais sistêmicos prejudiciais. Além disso, mascarando a citocina usando um ligante que inclui o peptídeo clivável, a capacidade de ligação que é interferida pelo uso da porção química de mascaramento pode ser restaurada por clivagem do peptídeo clivável no microambiente tumoral. Assim, em algumas modalidades, as citocinas mascaradas fornecidas neste documento são geneticamente modificadas para direcionar com precisão a atividade farmacológica para o microambiente tumoral, explorando uma das marcas do câncer, altas concentrações locais de protease ativa. Essa característica do microambiente tumoral é usada para transformar uma molécula inerte sistemicamente em uma citocina localmente ativa. A ativação da citocina no microambiente tumoral reduz significativamente as toxicidades sistêmicas que podem ser associadas a fármacos que são administrados a um indivíduo na forma ativa.

[073] Todas as publicações, incluindo documentos de patente, artigos científicos e bases de dados, citados neste pedido são incorporados por referência neste documento em sua totalidade, para todos os propósitos, na mesma medida como se cada publicação individual fosse individualmente incorporada por referência. Se uma definição estabelecida neste documento for contrária ou de outra forma inconsistente com uma definição estabelecida nas patentes, pedidos, pedidos publicados e outras publicações que são incorporadas neste documento por referência, a definição estabelecida neste documento prevalece sobre a definição que é incorporada neste documento a título de referência.

[074] Os títulos das seções usados neste documento são para fins organizacionais apenas e não devem ser interpretados como limitadores do objeto descrito.

I. CITOCINAS MASCARADAS

[075] Em algumas modalidades, é fornecida no presente documento uma citocina mascarada que compreende (a) uma porção química de mascaramento; e (b) uma citocina ou fragmento funcional da mesma, em que a porção química de mascaramento é ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um primeiro ligante. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende ainda um domínio de extensão de meia-vida que é ligado à porção química de mascaramento ou à citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida está ligado à porção química de mascaramento ou ao polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo por meio de um segundo ligante.

[076] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal: (a) a porção química de mascaramento; (b) o primeiro ligante; (c) a citocina ou fragmento funcional desta; e (d) o domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção C para N-terminal: (a) a porção química de mascaramento; (b) o primeiro ligante; (c) a citocina ou fragmento funcional da mesma; e (d) o domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal: (a) a porção química de mascaramento; (b) o primeiro ligante; (c) a citocina ou fragmento funcional da mesma; (d) o segundo ligante e (e) o domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção C para N-terminal: (a) a porção química de mascaramento; (b) o primeiro ligante; (c) a citocina ou fragmento funcional da mesma; (d) o segundo ligante e (e) o domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal: (a) a citocina ou fragmento funcional da mesma; (b) o primeiro ligante; (c) a porção química de mascaramento; e (d) o domínio de extensão de meia-vida. Em algumas

modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção C para N-terminal: (a) a citocina ou fragmento funcional da mesma; (b) o primeiro ligante; (c) a porção química de mascaramento; e (d) o domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal: (a) a citocina ou fragmento funcional da mesma; (b) o primeiro ligante; (c) a porção química de mascaramento; (d) o segundo ligante; e (e) o domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção C para N-terminal: (a) a citocina ou fragmento funcional da mesma; (b) o primeiro ligante; (c) a porção química de mascaramento; (d) o segundo ligante; e (e) o domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal: (a) o domínio de extensão de meia-vida; (b) o primeiro ligante; (c) a porção química de mascaramento; (d) o segundo ligante; e (e) a citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal: (a) o domínio de extensão de meia-vida; (b) a citocina ou fragmento funcional da mesma; (c) o primeiro ligante; e (d) a porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 585-597, 602, 610-614, 627-636, 642 e 643. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 585-597, 602, 610-614, 627-636, 642 e 643. Em algumas modalidades, a citocina mascarada é qualquer um dos construtos exemplificativos descritos na Tabela 4 ou Tabela 5, ou é uma variante criada pela modificação de qualquer um dos construtos exemplificativos descritos na Tabela 4 ou Tabela 5, tal como incorporando um ou mais componentes adicionais para

a estrutura do construto de acordo com os ensinamentos deste documento.

[077] Também é fornecida aqui, em algumas modalidades, uma citocina mascarada que compreende (a) uma primeira porção química de mascaramento; (b) uma citocina ou fragmento funcional desta, em que a primeira porção química de mascaramento está ligada à citocina ou fragmento funcional desta através de um primeiro ligante; e (c) uma segunda porção química de mascaramento, em que a segunda porção química de mascaramento está ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um segundo ligante. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende ainda um domínio de extensão de meia-vida que está ligado à primeira porção química de mascaramento ou à segunda porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida está ligado à primeira porção química de mascaramento ou à segunda porção química de mascaramento por meio de um terceiro ligante.

[078] Também é fornecida aqui, em algumas modalidades, uma citocina mascarada que compreende (a) uma primeira porção química de mascaramento, em que a primeira porção química de mascaramento está ligada a um primeiro domínio de extensão de meia-vida; (b) uma citocina ou fragmento funcional da mesma, em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada a um segundo domínio de extensão de meia-vida; e (c) uma segunda porção química de mascaramento, em que a segunda porção química de mascaramento está ligada à primeira porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento está ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento está ligada à primeira porção química de mascaramento por meio de um segundo ligante. Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um terceiro

ligante. Em algumas modalidades, o primeiro ligante compreende um peptídeo clivável. Em algumas modalidades, o segundo ligante compreende um peptídeo clivável. Em algumas modalidades, o terceiro ligante compreende um peptídeo clivável.

[079] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal: (a) a primeira porção química de mascaramento; (b) o primeiro ligante; (c) a citocina ou fragmento funcional da mesma; (d) um segundo ligante; (e) uma segunda porção química de mascaramento; e (f) o domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção C para N-terminal: (a) a primeira porção química de mascaramento; (b) o primeiro ligante; (c) a citocina ou fragmento funcional da mesma; (d) um segundo ligante; (e) uma segunda porção química de mascaramento; e (f) o domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal: (a) a primeira porção química de mascaramento; (b) o primeiro ligante; (c) a citocina ou fragmento funcional da mesma; (d) um segundo ligante; (e) uma segunda porção química de mascaramento; (f) o terceiro ligante; e (g) o domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção C para N-terminal: (a) a primeira porção química de mascaramento; (b) o primeiro ligante; (c) a citocina ou fragmento funcional da mesma; (d) um segundo ligante; (e) uma segunda porção química de mascaramento; (f) o terceiro ligante; e (g) o domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal: (a) o domínio de extensão de meia-vida; (b) um primeiro ligante; (c) a primeira porção química de mascaramento; (d) um segundo ligante; (e) a citocina ou fragmento funcional da mesma; (f) um terceiro ligante; e (g) a segunda porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende

uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 567 e 598-601. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 567 e 598-601. Em algumas modalidades, a citocina mascarada é qualquer um dos construtos exemplificativos descritos na Tabela 6 ou Tabela 7, ou é variante criada modificando-se qualquer um dos construtos exemplificativos descritos na Tabela 6 ou Tabela 7, tal como incorporando-se um ou mais componentes adicionais à estrutura do construto, de acordo com os ensinamentos no presente documento.

[080] Também é fornecida aqui, em algumas modalidades, uma citocina mascarada que compreende (a) um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida; (b) uma porção química de mascaramento; e (c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma, em que a porção química de mascaramento está ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida e à primeira extensão de meia-vida O domínio e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento está ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante e/ou a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um segundo ligante. Em algumas modalidades, o primeiro domínio de extensão de meia-vida está ligado ao segundo domínio de extensão de meia-vida, opcionalmente por um terceiro ligante. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende (a) um

primeiro domínio de extensão de meia-vida compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155 e um segundo domínio de extensão de meia-vida compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156; (b) uma porção química de mascaramento compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261; e (c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3, em que a porção química de mascaramento está ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida através de um segundo ligante compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 811, o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida e a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 266 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende (a) um primeiro domínio de extensão de meia-vida compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155 e um segundo domínio de extensão de meia-vida compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156; (b) uma porção química de mascaramento compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261; e (c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 260, em que a porção química de mascaramento está ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida através de um segundo ligante compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 262, o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de

meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida e a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 266 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 266 e 267. Em algumas modalidades, o citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266. Em algumas modalidades, o citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos com cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% , 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266, e compreende uma sequência de aminoácidos com cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88% , 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[081] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende (a) um primeiro domínio de extensão de meia-vida compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155 e um segundo domínio de extensão de meia-vida compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156; (b) uma porção química de mascaramento compreendendo a

sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261; e (c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3, em que a porção química de mascaramento está ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida através de um segundo ligante compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 807, o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida e a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 679 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende (a) um primeiro domínio de extensão de meia-vida compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156 e um segundo domínio de extensão de meia-vida compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155; (b) uma porção química de mascaramento compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261; e (c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3, em que a porção química de mascaramento está ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida através de um segundo ligante compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 807, o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida e a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 679 e 267.

[082] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende (a) um primeiro domínio de extensão de meia-vida que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155 e um segundo domínio de extensão de meia-vida que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156; (b) uma porção química de mascaramento que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261; e (c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3, em que a porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um segundo ligante, o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida, em que o primeiro ligante e/ou o segundo ligante compreende um peptídeo clivável. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende (a) um primeiro domínio de extensão de meia-vida que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156 e um segundo domínio de extensão de meia-vida que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155; (b) uma porção química de mascaramento que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261; e (c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3, em que a porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um segundo ligante, o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida, em que o primeiro ligante e/ou o segundo ligante compreende um peptídeo clivável.

[083] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende (a) um primeiro domínio de extensão de meia-vida compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155 e um segundo domínio de extensão de meia-vida compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156; (b) uma porção química de mascaramento compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261; e (c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1, em que a porção química de mascaramento está ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida através de um segundo ligante compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 812, o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida e a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 689 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende (a) um primeiro domínio de extensão de meia-vida compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156 e um segundo domínio de extensão de meia-vida compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155; (b) uma porção química de mascaramento compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261; e (c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1, em que a porção química de mascaramento está ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida através de um segundo ligante compreendendo a sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 812, o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida e a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 689 e 267.

[084] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende (a) um primeiro domínio de extensão de meia-vida que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155 e um segundo domínio de extensão de meia-vida que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156; (b) uma porção química de mascaramento que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261; e (c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1, em que a porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um segundo ligante, o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida, em que o primeiro ligante e/ou o segundo ligante compreende um peptídeo clivável. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende (a) um primeiro domínio de extensão de meia-vida que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156 e um segundo domínio de extensão de meia-vida que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155; (b) uma porção química de mascaramento que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261; e (c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1, em que a porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante, a citocina ou fragmento funcional

da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um segundo ligante, o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida, em que o primeiro ligante e/ou o segundo ligante compreende um peptídeo clivável.

[085] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 562 e 563. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 562, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 563.

[086] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 608 e 603. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 608, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 603.

[087] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 604 e 603. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de

aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 604, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 603.

[088] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 605 e 603. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 605, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 603.

[089] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 606 e 603. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 606, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 603.

[090] Em algumas modalidades, a citocina mascarada

compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 615 e 617. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 615, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 617.

[091] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 618 e 620. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 618, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 620.

[092] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 621 e 623. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 621, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 623.

[093] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 624 e 626. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 624, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 626.

[094] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 608 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 608, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[095] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 663 e 664. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 663, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos

cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 664.

[096] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 665 e 666. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 665, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 666.

[097] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 667 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 667, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[098] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 669 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de

sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 669, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[099] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 670 e 671. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 670, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 671.

[100] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 672 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 672, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[101] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 673 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de

aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 673, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[102] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 674 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 674, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[103] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 675 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 675, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[104] Em algumas modalidades, a citocina mascarada

compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 676 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 676, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[105] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 677 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 677, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[106] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 678 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 678, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[107] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 679 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 679, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[108] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 680 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 680, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[109] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 681 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 681, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos

cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[110] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 682 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 682, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[111] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 683 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 683, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[112] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 684 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de

sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 684, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[113] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 685 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 685, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[114] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 686 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 686, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[115] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 687 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de

aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 687, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[116] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 688 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 688, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[117] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 689 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 689, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[118] Em algumas modalidades, a citocina mascarada

compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 690 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 690, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[119] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 266 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[120] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 692 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 692, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[121] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 693 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 693, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[122] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 694 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 694, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[123] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 695 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 695, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos

cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[124] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 696 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 696, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[125] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 697 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 697, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[126] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 698 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de

sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 698, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[127] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 699 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 699, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[128] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 700 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 700, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[129] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 701 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de

aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 701, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[130] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 702 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 702, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[131] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 703 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 703, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[132] Em algumas modalidades, a citocina mascarada

compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 704 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 704, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[133] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 705 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 705, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[134] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 706 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 706, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[135] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 707 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 707, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[136] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 708 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 708, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[137] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 709 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 709, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos

cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[138] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 710 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 710, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[139] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 711 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 711, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[140] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 712 e 667. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de

sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 712, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 667.

[141] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 713 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 713, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[142] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 714 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 714, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[143] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 716 e 699. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de

aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 716, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 699.

[144] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 717 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 717, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[145] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 718 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 718, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[146] Em algumas modalidades, a citocina mascarada

compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 719 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 719, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[147] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 720 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 720, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[148] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 722 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 722, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[149] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 723 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 723, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[150] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 726 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 720, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[151] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 728 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 728, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos

cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[152] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 729 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 729, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[153] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 730 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 730, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[154] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 731 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de

sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 731, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[155] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 732 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 732, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[156] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 733 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 733, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[157] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 734 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de

aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 734, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[158] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 735 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 735, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[159] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 736 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 736, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[160] Em algumas modalidades, a citocina mascarada

compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 737 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 737, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[161] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 738 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 738, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[162] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 739 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 739, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[163] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 740 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 740, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[164] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 741 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 741, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[165] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 742 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 742, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos

cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[166] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 743 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 743, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[167] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 744 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 744, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[168] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 745 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de

sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 745, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[169] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 746 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 746, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[170] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 674 e 828. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 674, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 828.

[171] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 674 e 829. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de

aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 674, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 829.

[172] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 726 e 830. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 726, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 830.

[173] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 726 e 829. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 726, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 829.

[174] Em algumas modalidades, a citocina mascarada

compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 747 e 671. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 747, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 671.

[175] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 715 e 267. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 715, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267.

[176] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 715 e 671. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 715, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 671.

[177] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 748 e 671. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 748, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 671.

[178] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 749 e 671. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 749, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 671.

[179] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 750 e 671. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 750, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos

cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 671.

[180] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 751 e 671. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 751, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 671.

[181] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 752 e 671. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 752, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 671.

[182] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 753 e 671. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de

sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 753, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 671.

[183] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 754 e 671. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 754, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 671.

[184] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 758 e 671. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 758, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 671.

[185] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 759 e 671. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de

aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 759, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 671.

[186] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 760 e 671. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 760, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 671.

[187] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 761 e 671. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 761, e compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 671.

[188] Em algumas modalidades, a citocina mascarada é um

construto de citocina mascarada exemplificativo conforme descrito em qualquer uma das Tabelas 8 a 11, ou é uma variante criada modificando-se qualquer um dos construtos exemplificativos descritos nas Tabelas 8 a 11, tal como incorporando-se um ou mais componentes adicionais à estrutura do construto, de acordo com os ensinamentos no presente documento.

[189] Em algumas modalidades, também é fornecida no presente documento uma citocina mascarada que compreende (a) um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida; (b) uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento; e (c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma, em que a primeira porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida, a segunda porção química de mascaramento é ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma, a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante e/ou a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um segundo ligante. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento está ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um terceiro ligante. Em algumas modalidades, o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao segundo domínio de extensão de meia-vida, opcionalmente por meio de um quarto ligante. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 755 e 616. Em algumas modalidades, a citocina

mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 756 e 616. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 757 e 616. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 755, e uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 756, e uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 757, e uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616.

[190] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 265-267, 556-720, 722, 723, 726, 728-761 e 828-830. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende duas sequências de

aminoácidos diferentes selecionadas do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 265-267, 556-720, 722, 723, 726, 728-761 e 828-830. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos associadas a qualquer um dos construtos exemplificativos, conforme descrito nas Tabelas 4-11.

[191] Cada componente das citocinas mascaradas fornecidas neste documento é discutido em mais detalhes abaixo.

A. CITOCINAS

[192] É fornecido aqui uma citocina ou fragmento funcional desta. A citocina ou fragmento funcional da mesma pode ser qualquer citocina, qualquer fragmento funcional de qualquer citocina ou qualquer variante natural ou não natural de qualquer citocina. Uma citocina é um pequeno polipeptídeo que desempenha um papel na sinalização celular, particularmente nas células do sistema imunológico. Exemplos de citocinas podem incluir quimiocinas, interferons, interleucinas, linfocinas e fatores de necrose tumoral.

[193] As citocinas podem ser classificadas de várias maneiras, como com base em sua estrutura tridimensional. Os exemplos incluem a classe de dobra do trevo β, a classe de pacote de quatro hélices de cadeia curta e a classe de pacote de quatro hélices de cadeia longa.

[194] A classe de dobra do trevo β inclui citocinas que são caracterizadas por três unidades βββ-loop-β (12 fitas β no total) que formam uma estrutura de cilindro com uma tampa em gancho para o cilindro. Exemplos de citocinas na classe de dobra do trevo β incluem IL-1α, IL-1β, antagonista do receptor de IL-1 (IL-1RA), IL-18, IL-33, IL-36 α, IL-36 β, IL- 36γ, antagonista do receptor de IL-36 (IL-36RA), IL-37 e IL-38.

[195] As classes de feixes de quatro hélices de cadeia curta e longa são caracterizadas por um feixe helicoidal monomérico com quatro hélices anfipáticas orientadas em uma topologia up-up-down-down exclusiva. A classe

de feixe de quatro hélices de cadeia curta é caracterizada por hélices mais curtas, como aqueles resíduos de aminoácidos de 10-20 de comprimento, enquanto a classe de feixe de quatro hélices de cadeia longa é caracterizada por hélices mais longas, como aqueles de 20-30 amino resíduos de ácido em comprimento. Exemplos de citocinas na classe de feixe de quatro hélices de cadeia curta incluem IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-21, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) e fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF). Exemplos de citocinas na classe de feixe de quatro hélices de cadeia longa incluem IL-6, IL-11, IL-12, hormônio do crescimento (GH), eritropoietina (EPO), prolactina (PRL), fator inibidor de leucemia (LIF), oncostatina (OSM) e trombopoietina (TPO).

[196] Em contraste com as classes de feixe de quatro hélices de cadeia curta e longa, que são monoméricas, algumas citocinas são homodiméricas. Exemplos de citocinas diméricas incluem IL-10 e IFN-γ (gama).

[197] Algumas citocinas são classificadas como heterodiméricas. Exemplos de citocinas heterodiméricas incluem IL-12 e IL-23.

[198] Algumas citocinas, como a IL-15, também funcionam ligando-se a, e sendo apresentadas por, um receptor de citocina ligado à membrana.

[199] Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é IL-2 ou é um fragmento funcional ou variante de IL-2. Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é IL-15, ou um fragmento funcional ou variante de IL-15. Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é selecionado do grupo que consiste em IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, interferon (IFN) -α (alfa), IFN-β (beta) e IFN-γ (gama). Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é um fragmento funcional ou variante de IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IFN-α (alfa), IFN-β (beta) ou IFN-γ (gama).

[200] Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é selecionado do grupo que consiste em IL-1α, IL-1β, antagonista do receptor de IL-1 (IL-1RA), IL-18, IL-33, IL-36 α, IL -36 β, IL-36γ, antagonista do receptor de IL-36 (IL-36RA), IL-37 e IL-38.

[201] Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é selecionado do grupo que consiste em IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL -21, fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), IL-6, IL-11, IL-12, hormônio do crescimento (GH), eritropoietina (EPO), prolactina (PRL), fator inibidor de leucemia (LIF), oncostatina (OSM) e trombopoietina (TPO).

[202] Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é selecionado do grupo que consiste em CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL4, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL15, CXCL16, CCL1e, CCL2, CCL3, CCL3L1, CCL4, CCL5, CCL6, CCL7, CCL8, CCL9/10, CCL11, CCL12, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, , CCL26, CCL27, CCL28, CX3CL1, XCL1 e XCL2. Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é um fragmento funcional ou variante de CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL4, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL15, CXCL16, CCL1e, CCL2, CCL3, CCL3L1, CCL4, CCL5, CCL6, CCL7, CCL8, CCL9/10, CCL11, CCL12, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27, CCL28, CX3CL1, XCL1 ou XCL2.

[203] Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é selecionado do grupo que consiste em IFN-α (alfa), IFN-β (beta), IFN-γ (gama), IFN-ε (epsilon), IFN-κ (kappa), IFN-ώ (ômega), IFN-τ (tau), IFN-ζ (zeta), IFN-δ (delta) e IFN-λ (lambda). Em algumas modalidades, a citocina ou

fragmento funcional da mesma é um fragmento funcional ou variante de IFN-α (alfa), IFN-β (beta), IFN-γ (gama), IFN-ε (epsilon), IFN-κ (kappa), IFN-ώ (ômega), IFN-τ (tau), IFN-ζ (zeta), IFN-δ (delta) ou IFN-λ (lambda).

[204] Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é selecionado do grupo que consiste em IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL -9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28A, IL-28B, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IL-34, IL-35, IL-36 e IL-37. Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é um fragmento funcional ou variante de IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL -9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17A, IL-17C, IL-17D, IL-17F, IL-17A/F, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28A, IL-28B, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IL-34, IL-35, IL-36 ou IL-37.

[205] Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é selecionado do grupo que consiste em fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), fator transformador de crescimento beta (TGF-β), IFN-γ (gama), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 e IL-12. Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é um fragmento funcional ou variante de fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), fator transformador de crescimento beta (TGF-β), IFN-γ (gama), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 ou IL-12.

[206] Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é selecionado do grupo que consiste em TNF-α (alfa), TNF-β (beta), TNF-γ (gama), CD252, CD154, CD178, CD70, CD153, 4- 1BB-L, TRAIL, RANKL, APO3L, CD256, CD257, CD258, TL1, AITRL e EDA1. Em algumas modalidades,

a citocina ou fragmento funcional da mesma é um fragmento funcional ou variante de TNF-α (alfa), TNF-β (beta), TNF-γ (gama), CD252, CD154, CD178, CD70, CD153, 4-1BB-L, TRAIL, RANKL, APO3L, CD256, CD257, CD258, TL1, AITRL e EDA1.

[207] A citocina ou fragmento funcional da mesma compreende um terminal amino e um terminal carbóxi. Em algumas modalidades, um domínio de extensão de meia-vida está ligado ao terminal amino ou terminal carbóxi da citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, um ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, um peptídeo clivável de um ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, um domínio espaçador N-terminal ou um domínio espaçador C-terminal de um ligante está ligado ao terminal amino ou terminal carbóxi da citocina ou fragmento funcional da mesma.

[208] Modalidades exemplificativas da citocina ou fragmento funcional da mesma na forma de polipeptídeos de IL-2 ou fragmentos funcionais dos mesmos, e polipeptídeos de IL-15 ou fragmentos funcionais dos mesmos, são fornecidos abaixo em detalhes.

1. POLIPEPTÍDEOS IL-2

[209] Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo. Em células eucarióticas, a IL-2 é sintetizada como um polipeptídeo precursor de 153 aminoácidos, que é então processado em IL-2 madura pela remoção dos resíduos de aminoácidos 1-20. Isso resulta em uma forma madura de IL-2 consistindo em 133 aminoácidos (resíduos de aminoácidos 21-153) que é

secretada em uma forma ativa madura.

[210] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo é qualquer proteína interleucina-2 (IL-2) de ocorrência natural ou variante modificada da mesma capaz de se ligar a, ou de outra forma exibir afinidade para, um receptor de interleucina-2 (IL-2R) ou seu componente (por exemplo, a cadeia IL-2Rα). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo é uma forma madura de IL-2 que consiste nos resíduos de aminoácidos 21-153 da SEQ ID NO: 159. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 160. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 1-8 e 260. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 260. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-8, 160, 230, 243-251, 260, 775-792 e 813-822. Em algumas modalidades, o polipeptídeo IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 230. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência

de aminoácidos da SEQ ID NO: 230. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85 %, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3.

[211] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por pelo menos uma modificação de aminoácidos para uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-8, 160, 230, 243 -251, 260, 775-792 e 813-822. Cada uma das pelo menos uma modificação de aminoácido pode ser qualquer modificação de aminoácido, como uma substituição, inserção ou deleção. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por pelo menos 1, pelo menos 2, pelo menos 3, pelo menos 4, pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9 ou pelo menos 10 substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 230, 243-251, 260, 775-792 e 813-822. Em algumas modalidades, o peptídeo IL-2 ou seu fragmento funcional compreende uma sequência de aminoácidos que compreende um resíduo de serina (S), glicina (G) ou alanina (A) no resíduo de aminoácido 125. Em algumas modalidades, o peptídeo IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos que compreende um resíduo de alanina (A) no resíduo de aminoácido 3. Por exemplo, em algumas modalidades, o peptídeo IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma substituição de aminoácido T3A em uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID

NOs: 1-8 e 160. Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 243-251 and 260. Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 775-792, e 813-822.

[212] Em algumas modalidades, o peptídeo IL-2 ou seu fragmento funcional compreende uma sequência de aminoácidos com uma ou mais substituições de aminoácidos em comparação com a sequência de aminoácidos de IL-2 de tipo selvagem que reduz a afinidade do peptídeo IL-2 ou fragmento funcional deste para IL-2Rα (CD25). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que um ou mais dos resíduos de aminoácidos 38, 42, 45 e 62 seja uma alanina (A). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que os resíduos de aminoácidos 38, 42, 45 e 62 sejam uma alanina (A). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que os resíduos de aminoácidos 38, 42, 45 e 62 sejam uma alanina (A) e o resíduo de aminoácido 125 seja uma serina (S), glicina (G) ou alanina (A). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos

produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que os resíduos de aminoácidos 38 e 42 sejam uma alanina (A) e o resíduo de aminoácido 125 seja uma serina (S), glicina (G) ou alanina (A). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida pela substituição dos resíduos de aminoácidos R38, F42, Y45 e E62 por alanina na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 160 ou 251. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou seu fragmento funcional compreende uma sequência de aminoácidos produzida substituindo os resíduos de aminoácidos R38, F42, Y45 e E62 por alanina (A) e substituindo o resíduo de aminoácido C125 por serina (S), glicina (G) ou alanina (A) na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 160 ou 251. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 42 seja lisina (K). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 42 seja lisina (K) e o resíduo de aminoácido 125 seja uma serina (S), glicina (G) ou alanina (A). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que os resíduos de aminoácidos 42 e 45 sejam alanina (A) e o resíduo de aminoácido

72 seja glicina (G). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que os resíduos de aminoácidos 42 e 45 sejam alanina (A), o resíduo de aminoácido 72 seja glicina (G) e o resíduo de aminoácido 125 seja uma serina (S), glicina (G) ou alanina (A). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 62 seja uma arginina (R) ou serina (S). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 42 seja ácido glutâmico (E). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 43 seja alanina (A). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 45 seja asparagina (N), arginina (R) ou alanina (A). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma

sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 45 seja alanina (A) e o resíduo de aminoácido 62 seja serina (S). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 42 seja serina (S), o resíduo de aminoácido 62 seja serina (S). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 38 seja glicina (G), o resíduo de aminoácido 45 seja alanina (A) e o resíduo de aminoácido 62 seja serina (S).

[213] Em algumas modalidades, o peptídeo IL-2 ou seu fragmento funcional compreende uma sequência de aminoácidos produzida pela introdução de uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: R38A, F42A, F42E, F42K, K43A, Y45A, Y45N, Y45R, E62A, E62R, E62S, L72G, C125S, C125G e C125A.

[214] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos tendo uma ou mais substituições de aminoácidos em comparação com a sequência de aminoácidos de IL-2 do tipo selvagem que intensifica a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rβ (CD122). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais

substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 80 seja fenilalanina (F), o resíduo de aminoácido 81 seja ácido aspártico (D), o resíduo de aminoácido 85 seja valina (V), o resíduo de aminoácido 86 seja valina (V) ou o resíduo de aminoácido 92 seja fenilalanina (F) ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 80 seja fenilalanina (F), o resíduo de aminoácido 81 seja ácido aspártico (D), o resíduo de aminoácido 85 seja valina (V), o resíduo de aminoácido 86 seja valina (V) ou o resíduo de aminoácido 92 seja fenilalanina (F) ou combinações dos mesmos, e o resíduo de aminoácido 125 seja serina (S), glicina (G) ou alanina (A). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 80 seja fenilalanina (F), o resíduo de aminoácido 81 seja ácido aspártico (D), o resíduo de aminoácido 85 seja valina (V), o resíduo de aminoácido 86 seja valina (V) e o resíduo de aminoácido 92 seja fenilalanina (F). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 80 seja fenilalanina (F), o resíduo de aminoácido 81 seja ácido aspártico (D), o resíduo de aminoácido 85 seja valina (V), o resíduo de aminoácido 86 seja valina (V), o resíduo de aminoácido 92 seja fenilalanina (F)

e o resíduo de aminoácido 125 seja serina (S), glicina (G) ou alanina (A). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 18 seja uma cisteína (C). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 20 seja uma alanina (A), leucina (L) ou fenilalanina (F). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 16 seja uma isoleucina. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 29 seja uma leucina (L).

[215] Em algumas modalidades, o peptídeo IL-2 ou seu fragmento funcional compreende uma sequência de aminoácidos produzida pela introdução de uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: L18C, D20A, D20L, D20F, H16I, N29L, L80F, R81D, L85V, I86V, I92F, C125S, C125G e C125A.

[216] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou

fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos com uma ou mais substituições de aminoácidos em comparação com a sequência de aminoácidos de IL-2 de tipo selvagem que reduz a afinidade do peptídeo IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rα (CD25), e uma ou mais substituições de aminoácidos em comparação com a sequência de aminoácidos de IL-2 de tipo selvagem que aumenta a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou seu fragmento funcional para IL-2Rβ (CD122). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que um ou mais dos resíduos de aminoácidos 38, 42, 45 e 62 sejam uma alanina (A), o resíduo de aminoácido 42 seja lisina (K), o resíduo de aminoácido 72 seja glicina (G), o resíduo de aminoácido 80 seja fenilalanina (F), o resíduo de aminoácido 81 seja ácido aspártico (D), o resíduo de aminoácido 85 seja valina (V), o resíduo de aminoácido 86 seja valina (V) ou o resíduo de aminoácido 92 seja fenilalanina (F) ou combinações dos mesmos. Desse modo, em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos que compreende uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos em comparação com a forma madura de IL-2 de tipo selvagem: D20A, D20L, D20F, H16I, L18C, N29L, R38A, F42A, F42E, F42K, K43A, Y45A, Y45N, Y45R, E62A, E62R, E62S, L72G, L80F, R81D, L85V, I86V, I92F, C125S, C125G e C125A.

[217] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 38 é uma glicina (G),

alanina (A), lisina (K) ou triptofano (W), o resíduo de aminoácido 42 é uma alanina (A), lisina (K) ou isoleucina (I), resíduo de aminoácido 45 é uma alanina (A) ou asparagina (N), resíduo de aminoácido 62 é uma alanina (A) ou leucina (L), ou resíduo de aminoácido 68 é uma valina (V), ou combinações das mesmas. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 38 seja uma lisina (K), o resíduo de aminoácido 42 seja uma glutamina (Q), o resíduo de aminoácido 45 seja um ácido glutâmico (E) ou o resíduo de aminoácido 68 seja uma valina (V) ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 38 seja uma alanina (A), o resíduo de aminoácido 42 seja uma isoleucina (I), o resíduo de aminoácido 45 seja uma asparagina (N), o resíduo de aminoácido 62 seja uma leucina (L) ou o resíduo de aminoácido 68 seja uma valina (V) ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 38 seja uma lisina (K), o resíduo de aminoácido 42 seja uma lisina (K), o resíduo de aminoácido 45 seja uma arginina (R), o resíduo de aminoácido 62 seja uma leucina (L) ou o resíduo de aminoácido 68 seja uma valina (V) ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos

produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 38 seja uma alanina (A) ou lisina (K), o resíduo de aminoácido 42 seja uma alanina (A), o resíduo de aminoácido 45 seja uma alanina (A) ou o resíduo de aminoácido 62 seja uma alanina (A) ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, de modo que o resíduo de aminoácido 42 seja uma isoleucina (I), o resíduo de aminoácido 45 seja um ácido glutâmico (E) ou o resíduo de aminoácido 68 seja uma valina (V) ou combinações dos mesmos.

[218] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou seu fragmento funcional compreende uma sequência de aminoácidos produzida pela introdução, ou introdução adicional, de uma substituição C125S, C125G ou C125A em qualquer uma das sequências de aminoácidos para um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional deste aqui descrito.

[219] Em algumas modalidades, um ou mais resíduos de aminoácidos são removidos da sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo com a finalidade de remover um sítio-alvo de O-glicosilação. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida pela exclusão dos primeiros três resíduos de aminoácidos (resíduos 1-3) da sequência de aminoácidos de qualquer um dos polipeptídeos de IL-2 ou fragmentos funcionais dos mesmos divulgado aqui. Em algumas modalidades, um ou mais resíduos de aminoácidos são substituídos pela sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo com o

propósito de remover um sítio de O-glicosilação. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se substituições de aminoácidos em um ou mais dos três primeiros resíduos de aminoácidos (resíduos 1 a 3) da sequência de aminoácidos de qualquer um dos polipeptídeos de IL-2 ou fragmentos funcionais dos mesmos divulgados no presente documento.

[220] O polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende um terminal amino e um terminal carbóxi. Em algumas modalidades, um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo. Em algumas modalidades, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo. Em algumas modalidades, um ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo. Em algumas modalidades, um peptídeo clivável de um ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo. Em algumas modalidades, um domínio espaçador N-terminal ou um domínio espaçador C-terminal de um ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo.

2. POLIPEPTÍDEOS DE IL-15

[221] Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é um polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo. Nas células eucarióticas, IL-15 é sintetizada como um polipeptídeo precursor de 162 aminoácidos que, é então processada na IL-15 madura pela remoção de resíduos de aminoácidos 1-48. Isso resulta em uma forma madura de IL-15 consistindo em 114 aminoácidos (resíduos de aminoácidos 49-162) que é

segregada em uma forma ativa madura (*consultar* SEQ ID NO: 167).

[222] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo é qualquer proteína interleucina-15 (IL-15) de ocorrência natural ou variante modificada da mesma capaz de se ligar a ou, de outro modo, exibe afinidade para, um receptor de interleucina-15 (IL-15R) ou componente do mesmo (por exemplo, a cadeia IL-15Rα, IL-2Rβ e/ou IL-2Rγ). Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo é uma forma madura de IL-15 que consiste nos resíduos de aminoácidos 49-162 da SEQ ID NO: 166. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 167. Em algumas modalidades, o o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 166 ou 167.

[223] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por pelo menos uma modificação de aminoácido na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 167. Cada uma dentre a pelo menos uma modificação de aminoácido pode ser qualquer modificação de aminoácido, tal como uma substituição, inserção ou deleção. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida por pelo menos 1, pelo menos 2, pelo menos 3, pelo menos 4, pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9 ou pelo menos 10 substituições de aminoácidos em uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 167.

[224] O polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo compreende um terminal amino e um terminal carbóxi. Em algumas

modalidades, um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo. Em algumas modalidades, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo. Em algumas modalidades, um ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo. Em algumas modalidades, um peptídeo clivável de um ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo. Em algumas modalidades, um domínio espaçador N-terminal ou um domínio espaçador C-terminal de um ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo.

B. PORÇÕES QUÍMICAS DE MASCARAMENTO

[225] Uma porção química de mascaramento, conforme fornecido neste documento, refere-se a uma porção química capaz de se ligar a, ou de outra forma exibir uma afinidade para, uma citocina ou fragmento funcional desta, de modo que, em algumas modalidades, a ligação diminui a afinidade da citocina ou fragmento funcional desta para seu cognato receptor ou proteína. Por exemplo, uma porção química de mascaramento para um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo é capaz de se ligar a, ou de outra forma exibir uma afinidade para, um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo, de modo que, em algumas modalidades, a ligação diminui a afinidade do polipeptídeo IL-2 ou fragmento funcional deste para o seu receptor ou proteína cognata (por exemplo, IL-2R ou um componente deste, tal como a cadeia IL-2Rα e/ou IL-2Rβ). Quando ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma, a porção química de mascaramento bloqueia, oclui, inibe (por exemplo, diminui) ou de outra forma impede (por exemplo, mascara) a atividade ou ligação da citocina ou fragmento funcional da mesma ao seu receptor ou proteína cognata.

Em algumas modalidades que incluem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a presença de uma das porções de mascaramento (por exemplo, a primeira porção química de mascaramento) bloqueia, oclui, inibe (por exemplo, diminui) ou impede (por exemplo, máscaras) a atividade ou a ligação da citocina ou fragmento funcional da mesma ao seu receptor ou proteína cognata, enquanto a outra porção química de mascaramento (por exemplo, a segunda porção química de mascaramento) pode, em algumas modalidades, permanecer associada à citocina ou fragmento funcional da mesma após a clivagem do primeiro mascaramento e ainda permitir, ou possivelmente até promover, a ligação da citocina ou fragmento funcional da mesma ao seu receptor ou proteína cognata no sítio onde a primeira porção química de mascaramento foi ligada. *Consultar, por exemplo*, Figura 7B. Os métodos para determinar a extensão da ligação de uma proteína (por exemplo, citocina) a uma proteína cognata (por exemplo, receptor de citocina), são bem conhecidos na técnica.

[226] As citocinas mascaradas fornecidas neste documento compreendem uma porção química de mascaramento. A porção química de mascaramento compreende um terminal amino e um terminal carbóxi. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma única porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende mais de uma porção química de mascaramento, cada uma das quais pode ser qualquer uma das porções químicas de mascaramento aqui descritas. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento. Entende-se, por exemplo, que a referência a "uma porção química de mascaramento" ou "porção química de mascaramento" pode se referir à porção química de mascaramento em uma citocina mascarada que compreende uma única porção química de mascaramento, ou pode se referir à

primeira porção química de mascaramento em uma citocina mascarada compreendendo uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, ou pode se referir à segunda porção química de mascaramento em uma citocina mascarada que compreende uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, ou pode se referir à primeira porção química de mascaramento e à segunda porção química de mascaramento em uma citocina mascarada que compreende uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento.

[227] Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento é ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento é ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um primeiro ligante. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um domínio de extensão de meia-vida que está ligado à porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um domínio de extensão de meia-vida que é ligada à porção química de mascaramento por meio de um segundo ligante. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento está ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma e está ligada ao domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do peptídeo de mascaramento e o domínio de extensão de meia-vida está ligado ao terminal carbóxi do peptídeo de mascaramento. Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do peptídeo de mascaramento, e o domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do peptídeo de mascaramento. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida está ligado ao terminal amino ou terminal carbóxi da porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o segundo ligante está ligado ao

terminal amino ou terminal carbóxi da porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento está ligada ao primeiro ligante e está ligada ao segundo ligante. Em algumas modalidades, o primeiro ligante está ligado ao terminal amino do peptídeo de mascaramento e o segundo ligante está ligado ao terminal carbóxi do peptídeo de mascaramento. Em algumas modalidades, o primeiro ligante é ligado ao terminal carbóxi do peptídeo de mascaramento, e o segundo ligante é ligado ao terminal amino do peptídeo de mascaramento.

[228] Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento está ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma, e a segunda porção química de mascaramento está ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento é ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um primeiro ligante, e a segunda porção química de mascaramento é ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um segundo ligante. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um domínio de extensão de meia-vida que é ligado à primeira porção química de mascaramento ou à segunda porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um domínio de extensão de meia-vida que é ligado à primeira porção química de mascaramento ou à segunda porção química de mascaramento por meio de um terceiro ligante. Em algumas modalidades, o primeiro ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da primeira porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o segundo ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da segunda porção química de mascaramento. Em algumas

modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da primeira porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da segunda porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o terceiro ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da primeira porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o terceiro ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da segunda porção química de mascaramento.

[229] Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento está ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida, a segunda porção química de mascaramento está ligada à primeira porção química de mascaramento e a citocina ou fragmento funcional da mesma está ligado para o segundo domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante, a segunda porção química de mascaramento é ligada à primeira porção química de mascaramento por meio de um segundo ligante, e a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um terceiro ligante. Em algumas modalidades, o primeiro ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do primeiro domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, o segundo ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da segunda porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, o primeiro domínio de extensão de meia-vida

é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da primeira porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o terceiro ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do segundo domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, o terceiro ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da citocina ou fragmento funcional da mesma.

[230] Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a segunda porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida, a primeira porção química de mascaramento é ligada à segunda porção química de mascaramento e a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a segunda porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante, a primeira porção química de mascaramento é ligada à segunda porção química de mascaramento por meio de um segundo ligante, e a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um terceiro ligante. Em algumas modalidades, o primeiro ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do primeiro domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, o segundo ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da primeira porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da segunda porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o terceiro ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do segundo domínio de extensão de meia-vida. Em

algumas modalidades, o terceiro ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da citocina ou fragmento funcional da mesma.

[231] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, a porção química de mascaramento está ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante. Em algumas modalidades, o primeiro ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da porção química de mascaramento.

[232] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida, um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida e a segunda porção química de mascaramento é ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento está ainda ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante e/ou a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um segundo ligante. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento é ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um terceiro ligante.

[233] Em algumas modalidades, o primeiro domínio de extensão

de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da primeira porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da segunda porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o primeiro ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da primeira porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o segundo ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da segunda porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o terceiro ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da segunda porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o segundo ligante está ligado ao terminal amino da segunda porção química de mascaramento e o terceiro ligante está ligado ao terminal carbóxi da segunda porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, o segundo ligante é ligado ao terminal carbóxi da segunda porção química de mascaramento e o terceiro ligante é ligado ao terminal amino da segunda porção química de mascaramento.

[234] Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 9, 10, 161-165, 187-218, 221-229, 231 e 261. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 9, 10, 161-165, 187-218, 221-229, 231 e 261. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou

99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261.

[235] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 187- 218, 221-229 e 261. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos com cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos com cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86 %, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada de o grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 187-218, 221-229 e 261. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 187-218, 221-229 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 187-218, 221-229 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos

tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a segunda porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a primeira porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261, e a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231.

[236] Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou

231, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 221-226 e 261. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 221-226 e 261. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 221-226 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 221-226 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-

165, 221-226, 261, 826 e 827. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 221-226, 261, 826 e 827. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 221-226, 261, 826 e 827. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 221-226, 261, 826 e 827.

[237] Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 187-218. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento

compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 187-218. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 187-218, e a segunda porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 187-218, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231.

[238] Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 227-229. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 227-229. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 227-229, e a segunda porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 227-229, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231.

[239] Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9, e a segunda porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10 e a segunda porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99 % de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos com cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91 %, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos com cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos com cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO : 9. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos para SEQ ID NO: 10 ou 261: C122S, C168S, R42A, K71A, T73A, T74A, V75A, H133A, Y134A, R137D, Q162W, E170A e Q188A. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreendendo uma sequência de aminoácidos que é produzida por uma ou mais substituições de aminoácidos compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 826.

[240] Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 232-234, 261 e 823-825. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos

selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 232-234, 261 e 823-825. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 826 ou 827, ou compreende uma sequência de aminoácidos com cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 826 ou 827.

[241] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229 e 261. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou

99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229 e 261, e a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825.

[242] Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 261, 826 e 827. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825, e a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 261, 826 e 827. Em algumas modalidades, a primeira porção química de

mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 261, 826 e 827, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 261, 826 e 827, e a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825, e a segunda porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 826 ou 827. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825, e a primeira porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 826 ou 827.

[243] Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 221-226 e 261. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 221-226 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 221-226 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 221-226 e 261, e a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos

selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825.

[244] Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 227-229. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 227-229, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 227-229, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 227-229, e a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência

de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825.

[245] Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 219 e 220. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 219 e 220, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825. Em algumas modalidades, a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 219 e 220, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825. Em algumas modalidades, a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 219 e 220, e a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,

95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825.

[246] Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos produzida pela introdução de uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825: R24A, R26A, K34A, S40A, L42A e P67A. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos com cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% , 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825 e é ainda modificado pela introdução de um ou mais dos seguintes substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825: R24A, R26A, K34A, S40A, L42A e P67A.

[247] Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende IL-2Rα (também denominado CD25) ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou de outra forma demonstra uma afinidade para IL-2. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende IL-2Rα (também denominado CD25) ou um fragmento, porção ou variante do mesmo e compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende IL-2Rβ (também denominado CD122) ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-2 e/ou IL-15. Em algumas modalidades, a

porção química de mascaramento compreende IL-2Rβ (também denominado CD122) ou um fragmento, porção ou variante do mesmo e compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 221 -226, 261, 826 e 827. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende IL-2Rγ (também denominado CD132) ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-2 e/ou IL-15. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende IL-15Rα (também denominado CD215) ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-15. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende IL-15Rα (também denominado CD215) ou um fragmento, porção ou variante do mesmo e compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende um domínio de ligação ao antígeno de um anticorpo ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende um domínio de ligação ao antígeno de um anticorpo anti-IL-2 ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento compreende um domínio de ligação ao antígeno de um anticorpo anti-IL-15 ou fragmento do mesmo.

[248] Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento compreende IL-2Rα ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou de outra forma demonstra uma afinidade para IL-2, e a segunda porção química de mascaramento compreende IL -2Rβ ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou de outra forma demonstra uma afinidade para IL-2. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de

mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento compreende IL-2Rβ ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-2, e a segunda porção química de mascaramento compreende IL-2Rα ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-2. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento compreende IL-2Rα ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-2, e a segunda porção química de mascaramento compreende IL-2Rγ ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-2. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento compreende IL-2Rγ ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-2, e a segunda porção química de mascaramento compreende IL-2Rα ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-2. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento compreende IL-2Rα ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou de outra forma demonstra uma afinidade para IL-2, e a segunda porção química de mascaramento compreende um domínio de ligação ao antígeno de um anticorpo anti-IL-2 ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento compreende um domínio de ligação ao antígeno de um anticorpo anti-IL-2 ou

fragmento do mesmo, e a segunda porção química de mascaramento compreende IL-2Rα ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-2.

[249] Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento compreende IL-15Rα ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-15, e a segunda porção química de mascaramento compreende IL-2Rβ ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-15. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento compreende IL-2Rβ ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-15, e a segunda porção química de mascaramento compreende IL-15Rα ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-15. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento compreende IL-15Rα ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-15, e a segunda porção química de mascaramento compreende IL-2Rγ ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-15. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento compreende IL-2Rγ ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-15, e a segunda porção química de

mascaramento compreende IL-15Rα ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-15. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento compreende IL-15Rα ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-15, e a segunda porção química de mascaramento compreende um domínio de ligação ao antígeno de um anticorpo anti-IL-15 ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento compreende um domínio de ligação ao antígeno de um anticorpo anti-IL-15 ou fragmento do mesmo, e a segunda porção química de mascaramento compreende IL-15Rα ou um fragmento, porção ou variante do mesmo que retém ou, de outro modo, demonstra uma afinidade para IL-15.

C. LIGANTES

[250] Um ligante, conforme fornecido neste documento, refere-se a um peptídeo de mais dois aminoácidos que é usado para ligar dois componentes juntos, como dois componentes de qualquer uma das citocinas mascaradas aqui descritas. Em algumas modalidades, o ligante compreende um peptídeo clivável. Em algumas modalidades, o ligante compreende um domínio espaçador amino-terminal (domínio espaçador N-terminal) e/ou um domínio espaçador carbóxi-terminal (domínio espaçador C-terminal). Em algumas modalidades, o ligante compreende um domínio espaçador N-terminal, um peptídeo clivável e/ou um domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, o ligante consiste em um domínio espaçador do terminal N. Em algumas modalidades, o ligante consiste em um domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, o ligante consiste em um domínio espaçador N-

terminal e um domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, o ligante consiste em um peptídeo clivável. Em algumas modalidades, o ligante consiste em um domínio espaçador N-terminal, um peptídeo clivável e um domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, o ligante consiste em um domínio espaçador N-terminal e um peptídeo clivável. Em algumas modalidades, o ligante consiste em um peptídeo clivável e um domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, o ligante consiste em um peptídeo clivável.

[251] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um ligante. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um único ligante. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende mais de um ligante, cada um dos quais pode ser qualquer um dos ligantes aqui descritos. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um primeiro ligante e um segundo ligante. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um primeiro ligante, um segundo ligante e um terceiro ligante. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um primeiro ligante, um segundo ligante, um terceiro ligante e um quarto ligante. Por exemplo, a referência a "um ligante" ou "o ligante" pode se referir ao ligante em uma citocina mascarada que compreende um único ligante, ou pode se referir ao primeiro ligante em uma citocina mascarada que compreende um primeiro ligante e um segundo ligante, ou pode se referir ao segundo ligante em uma citocina mascarada compreendendo um primeiro ligante e um segundo ligante, ou pode se referir ao primeiro ligante e ao segundo ligante em uma citocina mascarada que compreende um primeiro ligante e um segundo ligante, ou pode se referir a o primeiro ligante, o segundo ligante e/ou o terceiro ligante em uma citocina mascarada compreendendo um primeiro ligante, um segundo ligante e um terceiro ligante, ou pode se referir ao primeiro ligante, o segundo ligante, o terceiro ligante e/ou o quarto ligante em uma citocina mascarada que compreende um primeiro ligante, um segundo ligante, um

terceiro ligante e um quarto ligante.

[252] Entende-se que cada um dos seguintes termos é considerado um "ligante" conforme descrito neste documento: um ligante, um primeiro ligante, um segundo ligante, um terceiro ligante e um quarto ligante, bem como qualquer outro ligante numerado (por exemplo, um quinto ligante, um sexto ligante, etc.). Desse modo, em algumas modalidades, a citocina mascarada pode compreender um ligante, um primeiro ligante, um segundo ligante, um terceiro ligante e/ou um quarto ligante, cada um dos quais é considerado "um ligante", conforme descrito neste documento, e qualquer um dos os ligantes descritos neste documento podem ser um ligante, um primeiro ligante, um segundo ligante, um terceiro ligante e/ou um quarto ligante, conforme descrito neste documento.

[253] Também é entendido que dois componentes "ligados" entre si incluem modalidades nas quais os dois componentes estão diretamente ligados, bem como modalidades nas quais os dois componentes estão ligados entre si por meio de um ligante, conforme descrito neste documento. Por exemplo, "um domínio de extensão de meia-vida que está ligado à porção química de mascaramento" é interpretado como significando que a sequência de aminoácidos do domínio de extensão de meia-vida está ligada diretamente à sequência de aminoácidos da porção química de mascaramento, ou que a sequência de aminoácidos do domínio de extensão de meia-vida está ligada à sequência de aminoácidos da porção química de mascaramento por meio de um ligante, tal como qualquer um dos ligantes aqui descritos.

[254] O ligante compreende um terminal amino e um terminal carbóxi. Em algumas modalidades, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do ligante. Em algumas modalidades, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do ligante. Em algumas modalidades, uma

citocina ou fragmento funcional da mesma está ligado ao terminal amino do ligante e uma porção química de mascaramento está ligada ao terminal carbóxi do ligante. Em algumas modalidades, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do ligante, e uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do ligante. Em algumas modalidades, um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do ligante. Em algumas modalidades, um domínio de extensão de meia-vida está ligado ao terminal amino do ligante e uma porção química de mascaramento está ligada ao terminal carbóxi do ligante. Em algumas modalidades, um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do ligante, e uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do ligante. Em algumas modalidades, um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do ligante, e uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do ligante. Em algumas modalidades, um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do ligante, e uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do ligante.

[255] Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento que estão ligadas a uma citocina ou fragmento funcional da mesma, a primeira porção química de mascaramento ou a segunda porção química de mascaramento está ligada ao terminal amino de um ligante e à citocina ou funcional seu fragmento está ligado ao terminal carbóxi do ligante. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento que são, cada uma, ligadas a uma citocina ou fragmento funcional da mesma, a primeira porção química de mascaramento ou a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi de um ligante, e a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do ligante.

[256] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma porção química de mascaramento está ligada ao terminal amino de um ligante, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida ou a segunda extensão de meia-vida domínio está ligado ao terminal carbóxi do ligante. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do ligante, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida ou o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do ligante. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do ligante, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida ou o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do ligante. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do ligante, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida ou o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do ligante.

[257] Em algumas modalidades, compreendendo uma primeira porção química de mascaramento ligada a um primeiro domínio de extensão de meia-vida, uma segunda porção química de mascaramento ligada a uma citocina ou fragmento funcional da mesma, e em que a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou fragmento funcional desta está ligada à segunda domínio de extensão de meia-vida, a primeira porção química de mascaramento está ligada ao terminal amino do ligante e o primeiro domínio de extensão de meia-vida está ligado ao terminal carbóxi do ligante. Em algumas modalidades

que compreendem uma primeira porção química de mascaramento ligada a um primeiro domínio de extensão de meia-vida, uma segunda porção química de mascaramento ligada a uma citocina ou fragmento funcional da mesma, e em que a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do ligante e o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do ligante. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento ligada a um primeiro domínio de extensão de meia-vida, uma segunda porção química de mascaramento ligada a uma citocina ou fragmento funcional da mesma, e em que a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida, a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do ligante e a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do ligante. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento ligada a um primeiro domínio de extensão de meia-vida, uma segunda porção química de mascaramento ligada a uma citocina ou fragmento funcional da mesma, e em que a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida, a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do ligante e a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do ligante. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento ligada a um primeiro domínio de extensão de meia-vida, uma segunda porção química de mascaramento ligada a uma citocina ou fragmento funcional da mesma, e em que a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida, a segunda porção química

de mascaramento é ligada ao terminal amino do ligante e o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do ligante. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento ligada a um primeiro domínio de extensão de meia-vida, uma segunda porção química de mascaramento ligada a uma citocina ou fragmento funcional da mesma, e em que a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida, a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do ligante e o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do ligante. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento ligada a um primeiro domínio de extensão de meia-vida, uma segunda porção química de mascaramento ligada a uma citocina ou fragmento funcional da mesma, e em que a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do ligante e o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do ligante. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento ligada a um primeiro domínio de extensão de meia-vida, uma segunda porção química de mascaramento ligada a uma citocina ou fragmento funcional da mesma, e em que a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida, a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do ligante e o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do ligante.

[258] Em algumas modalidades, compreendendo uma primeira porção química de mascaramento ligada a um primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante, uma segunda porção química de

mascaramento ligada à primeira porção química de mascaramento por meio do segundo ligante e uma citocina ou fragmento funcional da mesma ligada a uma segunda meia-vida domínio de extensão através de um terceiro ligante, a primeira porção química de mascaramento está ligada ao terminal carbóxi do primeiro ligante e o primeiro domínio de extensão de meia-vida está ligado ao terminal amino do primeiro ligante, a segunda porção química de mascaramento está ligada ao o terminal carbóxi do segundo ligante e a primeira porção química de mascaramento está ligado ao terminal amino do segundo ligante, e a citocina ou fragmento funcional da mesma está ligado ao terminal carbóxi do terceiro ligante e ao segundo domínio de extensão de meia-vida está ligado ao terminal amino do terceiro ligante.

[259] Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento ligada a um primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante, uma segunda porção química de mascaramento ligada à primeira porção química de mascaramento por meio do segundo ligante, e uma citocina ou fragmento funcional da mesma ligada a um segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um terceiro ligante, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do primeiro ligante e o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do primeiro ligante, uma segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do segundo ligante e a primeira porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do segundo ligante, e a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do terceiro ligante e o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do terceiro ligante.

[260] Em algumas modalidades que compreendem uma segunda porção química de mascaramento ligada a um primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante, uma primeira porção química de

mascaramento ligada à segunda porção química de mascaramento por meio do segundo ligante, e uma citocina ou fragmento funcional da mesma ligada a um segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um terceiro ligante, a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do primeiro ligante e o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do primeiro ligante, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do segundo ligante e a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do segundo ligante, e a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do terceiro ligante e o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do terceiro ligante.

[261] Em algumas modalidades que compreendem a segunda porção química de mascaramento ligada a um primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante, uma primeira porção química de mascaramento ligada à segunda porção química de mascaramento por meio do segundo ligante, e uma citocina ou fragmento funcional da mesma ligada a um segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um terceiro ligante, a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do primeiro ligante e o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do primeiro ligante, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do segundo ligante e a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do segundo ligante, e a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do terceiro ligante e o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do terceiro ligante.

[262] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao segundo domínio

de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um ligante.

[263] Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-153, 235-242, 264, 268-317, 323-338, 340-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535, 538-555, 727, 794 e 799. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-19, 262, 263, 318-320, 348-354, 416-419, 492, 493, 502, 503, 536, 537, 668, 691, 724, 725, 762-771, 797, 798 e 800-812. Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 262. Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28 Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, e 269. Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-33 Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 34-44 Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 45-95 Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 235 Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28 Em

algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269 Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 263, 318-322, 339, 348-355, 416-419, 492, 493, 502, 503, 536, 537, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794, 795 e 797-812.

[264] Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 794, 795 e 797-812. Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555.

[265] Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos com cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340 -354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-19, 262, 263, 318-320, 348-354, 416-419, 492, 493, 502, 503, 536, 537, 668, 691, 724, 725, 762-771, 797, 798 e 800-812. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de

aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-33. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 34-44. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 45-95. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 235. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 262. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 263, 318-320, 348-354, 416-419, 492, 493, 502, 503, 536, 537, 668, 691, 724, 725, 762-771, 797, 798 e 800-812. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 318-320. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos

cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 348-354. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 416-419. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 492, 493, 502, 503, 536, 537. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 668, 691, 724, 725, 762-771, 797, 798 e 800-812. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 762-771, 797, 798 e 800-812. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 762-771. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com

a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 797, 798 e 800-812. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 800-812.

[266] Os peptídeos cliváveis e domínios espaçadores de algumas modalidades do ligante são descritos em mais detalhes abaixo.

1. PEPTÍDEOS CLIVÁVEIS

[267] Em algumas modalidades, o ligante compreende um peptídeo clivável. Em algumas modalidades com mais de um ligante que compreende um peptídeo clivável, um peptídeo clivável pode ser referido como um primeiro peptídeo clivável, um segundo peptídeo clivável ou um terceiro peptídeo clivável, cada um dos quais é considerado "um peptídeo clivável" e pode ser qualquer um dos peptídeos cliváveis aqui descritos. Por exemplo, a referência a "um peptídeo clivável" ou "o peptídeo clivável" pode se referir ao peptídeo clivável em uma citocina mascarada compreendendo um único peptídeo clivável, ou pode se referir ao primeiro peptídeo clivável em uma citocina mascarada compreendendo um primeiro peptídeo clivável e um segundo peptídeo clivável, ou pode se referir ao segundo peptídeo clivável em uma citocina mascarada que compreende um primeiro peptídeo clivável e um segundo peptídeo clivável, ou pode se referir ao primeiro peptídeo clivável e ao segundo peptídeo clivável em uma citocina mascarada que compreende um primeiro peptídeo clivável e um segundo peptídeo clivável, ou pode se referir ao primeiro peptídeo clivável, ao segundo peptídeo clivável e/ou ao terceiro peptídeo clivável em uma citocina mascarada compreendendo um primeiro peptídeo clivável, um segundo peptídeo clivável e um terceiro clivável peptídeo. É concebível que, em algumas modalidades, mais de três peptídeos cliváveis

possam estar presentes de acordo com os ensinamentos deste documento.

[268] Um peptídeo clivável é um polipeptídeo que inclui um sítio de clivagem, como um sítio de clivagem de protease. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável compreende mais de um sítio de clivagem. Um "sítio de clivagem", tal como aqui utilizado, refere-se a um sítio reconhecível para clivagem de uma porção do peptídeo clivável encontrado em qualquer um dos ligantes que compreendem um peptídeo clivável aqui descrito. Assim, um sítio de clivagem pode ser encontrado na sequência de um peptídeo clivável como aqui descrito. Em algumas modalidades, o sítio de clivagem é uma sequência de aminoácidos que é reconhecida e clivada por um agente de clivagem. Agentes de clivagem exemplificativos incluem proteínas, enzimas, DNAzimas, RNAzimas, metais, ácidos e bases.

[269] Em algumas modalidades, o peptídeo clivável compreende um sítio de clivagem de protease. Em algumas modalidades, o sítio de clivagem da protease é um sítio de clivagem da protease associado ao tumor. Um "sítio de clivagem de protease associada a tumor", conforme fornecido neste documento, é uma sequência de aminoácidos reconhecida por uma protease cuja expressão é específica ou regulada positivamente para uma célula tumoral ou ambiente de célula tumoral da mesma. Em algumas modalidades, o sítio de clivagem de protease é um sítio de clivagem reconhecido por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em: ABHD12, ADAM12, ABHD12B, ABHD13, ABHD17A, ADAM19, ADAM20, ADAM21, ADAM28, ADAM30, ADAM33, ADAM8, ABHD17A, ADAMDEC1, ADAMTS1, ADAMTS10, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS14, ADAMTS15, ADAMTS16, ADAMTS17, ADAMTS18, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTS20, ADAMTS3, ADAMTS4, ABHD17B, ADAMTS5, ADAMTS6, ADAMTS7, ADAMTS8, ADAMTS9, ADAMTSL1, ADAMTSL2, ADAMTSL3, ABHD17C, ADAMTSL5, ASTL, BMP1, CELA1, CELA2A, CELA2B, CELA3A, CELA3B, ADAM10, ADAM15, ADAM17,

ADAM9, ADAMTS4, CTSE, CTSF, ADAMTSL4, CMA1, CTRB1, CTRC, CTSO, CTRl, CTSA, CTSW, CTSB, CTSC, CTSD, ESP1, CTSG, CTSH, GZMA, GZMB, GZMH, CTSK, GZMM, CTSL, CTSS, CTSV, CTSZ, HTRA4, KLK10, KLK11, KLK13, KLK14, KLK2, KLK4, DPP4, KLK6, KLK7, KLKB1, ECE1, ECE2, ECEL1, MASP2, MEP1A, MEP1B, ELANE, FAP, GZMA, MMP11, GZMK, HGFAC, HPN, HTRA1, MMP11, MMP16, MMP17, MMP19, HTRA2, MMP20, MMP21, HTRA3, HTRA4, KEL, MMP23B, MMP24, MMP25, MMP26, MMP27, MMP28, KLK5, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, LGMN, LNPEP, MASP1, PAPPA, PAPPA2, PCSK1, NAPSA, PCSK5, PCSK6, MME, MMP1, MMP10, PLAT, PLAU, PLG, PRSS1, PRSS12, PRSS2, PRSS21, PRSS3, PRSS33, PRSS4, PRSS55, PRSS57, MMP12, PRSS8, PRSS9, PRTN3, MMP13, MMP14, ST14, TMPRSS10, TMPRSS11A, TMPRSS11D, TMPRSS11E, TMPRSS11F, TMPRSS12, TMPRSS13, MMP15, TMPRSS15, MMP2, TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4, TMPRSS5, TMPRSS6, TMPRSS7, TMPRSS9, NRDC, OVCH1, PAMR1, PCSK3, PHEX, TINAG, TPSAB1, TPSD1 e TPSG1. Em algumas modalidades, o sítio de clivagem da protease é um sítio de clivagem reconhecido por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em: ADAM17, HTRA1, PRSS1, FAP, GZMK, NAPSA, MMP1, MMP2, MMP9, MMP10, MMP7, MMP12, MMP28, ADAMTS9, HGFAC e HTRA3.

[270] Em modalidades, o sítio de clivagem de protease é um sítio de clivagem de metaloprotease de matriz (MMP), um sítio de clivagem de metaloprotease contendo um domínio de desintegrina e metaloprotease (ADAM), um sítio de clivagem de protease de antígeno específico da próstata (PSA), um ativador de plasminogênio do tipo uroquinase (uPA) sítio de clivagem de protease, um sítio de clivagem de protease de serina protease do tipo membrana 1 (MT-SP1), um sítio de clivagem de protease de matriptase (ST14) ou um sítio de clivagem de protease de legumaína. Em modalidades, o sítio de clivagem da metaloprotease de matriz (MMP) é um sítio de clivagem MMP9, um

sítio de clivagem MMP13 ou um sítio de clivagem MMP2. Em modalidades, o sítio de clivagem de metaloprotease contendo desintegrina e domínio de metaloprotease (ADAM) é um sítio de clivagem de metaloprotease ADAM9, um sítio de clivagem de metaloprotease ADAM10 ou um sítio de clivagem de metaloprotease ADAM17. Os sítios de clivagem da protease podem ser designados por uma sequência de aminoácidos específica.

[271] Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em: ABHD12, ADAM12, ABHD12B, ABHD13, ABHD17A, ADAM19, ADAM20, ADAM21, ADAM28, ADAM30, ADAM33, ADAM8, ABHD17A, ADAMDEC1, ADAMTS1, ADAMTS10, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS14, ADAMTS15, ADAMTS16, ADAMTS17, ADAMTS18, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTS20, ADAMTS3, ADAMTS4, ABHD17B, ADAMTS5, ADAMTS6, ADAMTS7, ADAMTS8, ADAMTS9, ADAMTSL1, ADAMTSL2, ADAMTSL3, ABHD17C, ADAMTSL5, ASTL, BMP1, CELA1, CELA2A, CELA2B, CELA3A, CELA3B, ADAM10, ADAM15, ADAM17, ADAM9, ADAMTS4, CTSE, CTSF, ADAMTSL4, CMA1, CTRB1, CTRC, CTSO, CTRl, CTSA, CTSW, CTSB, CTSC, CTSD, ESP1, CTSG, CTSH, GZMA, GZMB, GZMH, CTSK, GZMM, CTSL, CTSS, CTSV, CTSZ, HTRA4, KLK10, KLK11, KLK13, KLK14, KLK2, KLK4, DPP4, KLK6, KLK7, KLKB1, ECE1, ECE2, ECEL1, MASP2, MEP1A, MEP1B, ELANE, FAP, GZMA, MMP11, GZMK, HGFAC, HPN, HTRA1, MMP11, MMP16, MMP17, MMP19, HTRA2, MMP20, MMP21, HTRA3, HTRA4, KEL, MMP23B, MMP24, MMP25, MMP26, MMP27, MMP28, KLK5, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, LGMN, LNPEP, MASP1, PAPPA, PAPPA2, PCSK1, NAPSA, PCSK5, PCSK6, MME, MMP1, MMP10, PLAT, PLAU, PLG, PRSS1, PRSS12, PRSS2, PRSS21, PRSS3, PRSS33, PRSS4, PRSS55, PRSS57, MMP12, PRSS8, PRSS9, PRTN3, MMP13, MMP14, ST14, TMPRSS10, TMPRSS11A, TMPRSS11D, TMPRSS11E, TMPRSS11F, TMPRSS12, TMPRSS13, MMP15, TMPRSS15,

MMP2, TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4, TMPRSS5, TMPRSS6, TMPRSS7, TMPRSS9, NRDC, OVCH1, PAMR1, PCSK3, PHEX, TINAG, TPSAB1, TPSD1 e TPSG1. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em: ADAM17, HTRA1, PRSS1, FAP, GZMK, NAPSA, MMP1, MMP2, MMP9, MMP10, MMP7, MMP12, MMP28, ADAMTS9, HGFAC e HTRA3. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em uPA e MMP14. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em matriptase e MMP14. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em legumaína e MMP14. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em matriptase e uPA. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em uPA e legumaína. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em matriptase e legumaína. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em uPA, matriptase e MMP14. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em uPA, legumaína e MMP14. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em matriptase, legumaína e MMP14. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em matriptase, legumaína e uPA.

[272] Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é um substrato para uma protease que está colocalizada em uma região ou um tecido que expressa um receptor de citocina. O receptor de citocina pode ser qualquer

receptor de citocina. Em algumas modalidades, o receptor de citocina é selecionado do grupo que consiste em CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, XCR1, CX3CR1, IL-1RAP, IL-1RAPL1, IL-1RAPL2, IL-1RL1, IL-1RL2, IL-1R1, IL-1R2, IL-2R, IL-2Rα, IL-2Rβ, IL-2Rγ, IL-3Rα, IL-4R, IL-5Rα, IL-6R, IL-6ST, IL-7R, IL-9R, IL-10Rα, IL-10Rβ, IL-11Rα, IL-12Rβ1, IL-12Rβ2, IL-13Rα1, IL-13Rα2, IL-15Rα, IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD, IL-17RE, IL-18RAP, IL-18R1, IL-20Rα, IL-20Rβ, IL-21R, IL- 22Rα1, IL-22Rα2, IL-23R, IL-27Rα, IL-28Rα, IL-31RA, IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2, IFNLR1, GMRα (CD116), CD131, GHR, PRLR, EPOR, LIFR (CD118), OSMRβ, a TPO-R (CD110), CSF-1R, EDAR, TNFRSF1A, TNFRSF1B, LTBR, TNFRSF4, CD40, FAS, TNFRSF6B, CD27, TNFRSF8, TNFRSF9, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF10C, TNFRSF10D, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFRSF12A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF14, NGFR, TNFRSF17, TNFRSF18, TNFRSF19, RELT, TNFRSF21, TNFRSF25 e EDA2R.

[273] Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é 5-mer (ou seja, peptídeo de 5 aminoácidos de comprimento), 6-mer (ou seja, peptídeo de 6 aminoácidos de comprimento), 7-mer (ou seja, peptídeo de 7 aminoácidos de comprimento), 8- mero (ou seja, peptídeo de 8 aminoácidos de comprimento), 9-mer (ou seja, peptídeo de 9 aminoácidos de comprimento), 10-mer (ou seja, peptídeo de 10 aminoácidos de comprimento), 11-mer (ou seja, peptídeo de 11 aminoácidos de comprimento), 12-mer (ou seja, peptídeo de 12 aminoácidos de comprimento), 13-mer (ou seja, peptídeo de 13 aminoácidos de comprimento), 14-mer (ou seja, peptídeo de 14 aminoácidos de comprimento), 15-mer (ou seja, peptídeo de 15 aminoácidos de comprimento), 16-mer (ou seja, peptídeo com 16 aminoácidos de comprimento), 17-mer (ou seja, peptídeo com 17 aminoácidos de comprimento) ou 18-mer (ou seja, peptídeo com 18 aminoácidos de comprimento). Sequências de peptídeos cliváveis exemplificativas são

mostradas na Tabela 1.

TABELA 1. SEQUÊNCIAS DE PEPTÍDEOS CLIVÁVEIS EXEMPLIFICATIVAS

Sequências de peptídeos cliváveis exemplificativas	
MPYDLYHP (SEQ ID NO: 96)	GGIGQLTSVLMAAP (SEQ ID NO: 129)
GGIGQLTA (SEQ ID NO: 97)	DSGGFMLTLVLPVLP (SEQ ID NO: 130)
DLGRFQTF (SEQ ID NO: 98)	TSEFVFAPDLGRFQTF (SEQ ID NO: 131)
DSGGFMLT (SEQ ID NO: 99)	TSTSGRSANPR (SEQ ID NO: 132)
TSVLMAAP (SEQ ID NO: 100)	TSTSGRSANPG (SEQ ID NO: 133)
TSEFVFAPDQ (SEQ ID NO: 101)	TSTSGRSANPH (SEQ ID NO: 134)
KLVLPVLP (SEQ ID NO: 102)	VPLSLY (SEQ ID NO: 135)
KPILFFRL (SEQ ID NO: 103)	TSASGASASAA (SEQ ID NO: 136)
ANQLKG (SEQ ID NO: 104)	PSSPGGGSSP (SEQ ID NO: 137)
QSQLKE (SEQ ID NO: 105)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 138)
HEQLTV (SEQ ID NO: 106)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 139)
PANLVAPDP (SEQ ID NO: 107)	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 140)
PAPGVYPGP (SEQ ID NO: 108)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 141)
APAGLIVPYN (SEQ ID NO: 109)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 142)
PQALVA (SEQ ID NO: 110)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 143)
VGNLNF (SEQ ID NO: 111)	ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 144)
VANLLYE (SEQ ID NO: 112)	ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 145)
VYNLMD (SEQ ID NO: 113)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 146)
TFNIKQ (SEQ ID NO: 114)	AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 147)
DLWKLLP (SEQ ID NO: 115)	AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 148)
PGSTKRA (SEQ ID NO: 116)	AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 149)
QQYRALKS (SEQ ID NO: 117)	AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 150)
YVPRAVL (SEQ ID NO: 118)	AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 151)
GVNKWPT (SEQ ID NO: 119)	AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 152)
LAQAVRSS (SEQ ID NO: 120)	AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO: 153)
RAAAVKSP (SEQ ID NO: 121)	SGRSA (SEQ ID NO: 236)
DLLAVVAAS (SEQ ID NO: 122)	SGRSANA (SEQ ID NO: 237)
VQTVTWPD (SEQ ID NO: 123)	SGRNAQ (SEQ ID NO: 238)
AIPMSIPP (SEQ ID NO: 124)	SGRNAQVR (SEQ ID NO: 239)
GYEVHHQK (SEQ ID NO: 125)	SGRSDN (SEQ ID NO: 240)
VHHQKLVF (SEQ ID NO: 126)	SGRSDNPN (SEQ ID NO: 241)
IRRVSYSF (SEQ ID NO: 127)	GSGKSA (SEQ ID NO: 242)
MPYDLYHPILFFRL (SEQ ID NO: 128)	DSGGFMLTS (SEQ ID NO: 264)
ISSGLLGGLSGRSDQP (SEQ ID NO: 270)	IYDQKT (SEQ ID NO: 342)
ISSGLLSGRSDQG (SEQ ID NO: 271)	AHNYKT (SEQ ID NO: 343)
ISSGLLSGRSDQA (SEQ ID NO: 272)	MMDQAN (SEQ ID NO: 344)
ISSGLLSGRSDSP (SEQ ID NO: 273)	MLGEFVSE (SEQ ID NO: 345)
ISSGLLSGRSDTP (SEQ ID NO: 274)	GLVALRGA (SEQ ID NO: 346)
ISSGLLSGRSDMP (SEQ ID NO: 275)	KEHKYKAE (SEQ ID NO: 347)

Sequências de peptídeos cliváveis exemplificativas	
ISSGLLSGRSD (SEQ ID NO: 276)	RQARVVG (SEQ ID NO: 356)
ISSGLLSGRSDQP (SEQ ID NO: 277)	LGGSGRSNAQVRLE (SEQ ID NO: 357)
ISSGLLGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 278)	LGGSGRKASLSLE (SEQ ID NO: 358)
ISSGLLSSGGLSGRSDQP (SEQ ID NO: 279)	SGRIGFLRTA (SEQ ID NO: 359)
ISSGLLSSGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 280)	SGAIGFLRTA (SEQ ID NO: 360)
ISSGLLSGRS (SEQ ID NO: 281)	RPARSGRSAGGSVA (SEQ ID NO: 361)
ISSGLLSGRSESP (SEQ ID NO: 282)	VTGRGDSPASS (SEQ ID NO: 362)
ISSGLLSGRSEQP (SEQ ID NO: 283)	PRFKIIGG (SEQ ID NO: 363)
ISSGLLSGRSEQH (SEQ ID NO: 284)	LSGRIGFLRTA (SEQ ID NO: 364)
LSSGLLSGRSDQP (SEQ ID NO: 285)	LSGRSNAMPYDLYHP (SEQ ID NO: 365)
LSSGLLGGLSGRSDQP (SEQ ID NO: 286)	LSGRSNAGGIGQLTA (SEQ ID NO: 366)
LSSGLLSGRSDQG (SEQ ID NO: 287)	LSGRSNAVPLSLY (SEQ ID NO: 367)
LSSGLLSGRSDQA (SEQ ID NO: 288)	LSGRSNADSGGFMLT (SEQ ID NO: 368)
LSSGLLSGRSDSP (SEQ ID NO: 289)	LSGRSNAHEQLTA (SEQ ID NO: 369)
LSSGLLSGRSDTP (SEQ ID NO: 290)	LSGRSNARAAAVKSP (SEQ ID NO: 370)
LSSGLLSGRSDMP (SEQ ID NO: 291)	LSGRSNATSVLMAAP (SEQ ID NO: 371)
LSSGLLSGRSD (SEQ ID NO: 292)	VPLSLYLSGRSNA (SEQ ID NO: 372)
GKQLRVVNEYSSMDNMLLG (SEQ ID NO: 293)	DSGGFMLTLSGRSNA (SEQ ID NO: 373)
LSSGLLGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 294)	GGIGQLTALSGRSNA (SEQ ID NO: 374)
LSSGLLSSGGLSGRSDQP (SEQ ID NO: 295)	MPYDLYHPLSGRSNA (SEQ ID NO: 375)
LSSGLLSSGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 296)	HEQLTVLSGRSNA (SEQ ID NO: 376)
GKQLRVVNEYSSEDNMLLG (SEQ ID NO: 297)	RAAAVKSPLSGRSNA (SEQ ID NO: 377)
LSSGLLSGRSESP (SEQ ID NO: 298)	TSVLMAAPLSGRSNA (SEQ ID NO: 378)
LSSGLLSGRSEQP (SEQ ID NO: 299)	IPVSLRSGRSNAQRLE (SEQ ID NO: 379)
LSSGLLSGRSEQH (SEQ ID NO: 300)	VPLSLYRQARVVG (SEQ ID NO: 380)
MPYDLYH (SEQ ID NO: 301)	DSGGFMLTRQARVVG (SEQ ID NO: 381)
LSGRSDNH (SEQ ID NO: 302)	GGIGQLTARQARVVG (SEQ ID NO: 382)
GSIPVSLRSG (SEQ ID NO: 306)	MPYDLYHPRQARVVG (SEQ ID NO: 383)
GPSGPAGLKGAPG (SEQ ID NO: 307)	HEQLTVRQARVVG (SEQ ID NO: 384)
GPPGPAGMKGLPG (SEQ ID NO: 308)	RAAAVKSPRQARVVG (SEQ ID NO: 385)
GYVADAPK (SEQ ID NO: 309)	TSVLMAAPRQARVVG (SEQ ID NO: 386)
KKLADEPE (SEQ ID NO: 310)	KQLRVVNEYSSMDNMLLG (SEQ ID NO: 387)
GGSRPAHLRDSGK (SEQ ID NO: 311)	KQLRVVNEYSSEDNMLLG (SEQ ID NO: 388)
SFTQARVVGG (SEQ ID NO: 312)	KQLRVVNGYSSEDNMLLG (SEQ ID NO: 389)
VHMPLGFLGPRQARVVN (SEQ ID NO: 313)	KQLRVVGGLVHLKNTMET (SEQ ID NO: 390)
LSGRSDNHSPLGLAGS (SEQ ID NO: 314)	TRDRLDEVNFKQLRVVNG (SEQ ID NO: 391)
VPLSLYSG (SEQ ID NO: 315)	TRDRLDEVNFKLLRVVNG (SEQ ID NO: 392)
IPESLRAG (SEQ ID NO: 316)	TRDRLDPVNFKQLRVVNG (SEQ ID NO: 393)
IPVSLRSG (SEQ ID NO: 317)	TRDRLDPVNFKLLRVVNG (SEQ ID NO: 394)
TYSRSKYLATA (SEQ ID NO: 399)	NPMGSEPVNFKQLRVVNG (SEQ ID NO: 395)
TYSRSRYLATA (SEQ ID NO: 400)	NPMGSEPVNFKLLRVVNG (SEQ ID NO: 396)
KQLRVVNEYSSE (SEQ ID NO: 401)	NPMGSDPVNFKQLRVVNG (SEQ ID NO: 397)
KQLRVVNGYSSE (SEQ ID NO: 402)	NPMGSDPVNFKLLRVVNG (SEQ ID NO: 398)

Sequências de peptídeos cliváveis exemplificativas	
KQLRVVGGLVAL (SEQ ID NO: 403)	AGQPKQLRVVNG (SEQ ID NO: 494)
KQLRVVNGLVAL (SEQ ID NO: 404)	AGQPLQLRVVNG (SEQ ID NO: 495)
SPGRVVGGLVAL (SEQ ID NO: 405)	AGQPLQERVVNG (SEQ ID NO: 496)
PQPRTYSRSRYL (SEQ ID NO: 406)	AGQPKQERVVNG (SEQ ID NO: 497)
PQPRTTSRSRYL (SEQ ID NO: 407)	GTANKQLRVVNG (SEQ ID NO: 498)
VVNEYSSSRGPYH (SEQ ID NO: 408)	GTANKQLHVVNG (SEQ ID NO: 499)
VVNEYSSERGPYH (SEQ ID NO: 409)	GTANIQLRVVNG (SEQ ID NO: 500)
NKVSMSSSRGPYH (SEQ ID NO: 410)	GTANIQLHVVNG (SEQ ID NO: 501)
NKVSMSSTRGPYH (SEQ ID NO: 411)	KQLRTVAGLAGK (SEQ ID NO: 504)
APAMMRGSVILTV (SEQ ID NO: 412)	KQLRTVNGLAGK (SEQ ID NO: 505)
APAMMEGSVILTV (SEQ ID NO: 413)	KQLRVVAGLAGK (SEQ ID NO: 506)
RGSVIITVQTVTW (SEQ ID NO: 414)	KQLRVVNGLAGK (SEQ ID NO: 507)
RGSVILTVQTVTW (SEQ ID NO: 415)	GIKYKQLRVVNG (SEQ ID NO: 508)
RKGKALAAYRLE (SEQ ID NO: 420)	GIKYKYLRVVNG (SEQ ID NO: 509)
RKGKAGAAYRLE (SEQ ID NO: 421)	GIKYLQLRVVNG (SEQ ID NO: 510)
RQARVVGGLVAL (SEQ ID NO: 422)	GIKYLYLRVVNG (SEQ ID NO: 511)
GGVRGPRFKIIGG (SEQ ID NO: 423)	THLDLTYSRSKYLATA (SEQ ID NO: 512)
GGVRGPRVKIIGG (SEQ ID NO: 424)	THLDLTPSRSKYLATA (SEQ ID NO: 513)
VTGRGDSHSLTTN (SEQ ID NO: 425)	THLDLTYSRSRYLATA (SEQ ID NO: 514)
VTGRGDSPSLTTN (SEQ ID NO: 426)	THLDLTPSRSRYLATA (SEQ ID NO: 515)
TGHGQASQGLLDR (SEQ ID NO: 427)	TYSRSKYLAPANGNAE (SEQ ID NO: 516)
TGHGQASSGLLDR (SEQ ID NO: 428)	TYSRSKYLATANGNAE (SEQ ID NO: 517)
KQLRVVNENLENY (SEQ ID NO: 429)	TYSRSRYLAPANGNAE (SEQ ID NO: 518)
KQLRVVNGNLENY (SEQ ID NO: 430)	TYSRSRYLATANGNAE (SEQ ID NO: 519)
SNVNDVANYNFF (SEQ ID NO: 431)	DPVNFKQLRVVNEYSSE (SEQ ID NO: 520)
SNVNDVSNYNFF (SEQ ID NO: 432)	DPVNFKQLRVVNGYSSE (SEQ ID NO: 521)
IDFNAAQNLYEK (SEQ ID NO: 433)	DPVNFKKLRVVNEYSSE (SEQ ID NO: 522)
IDFNAAYNLYEK (SEQ ID NO: 434)	DPVNFKKLRVVNGYSSE (SEQ ID NO: 523)
IQWNAGQPLQER (SEQ ID NO: 435)	RKGKAGAAKNLNEKDY (SEQ ID NO: 524)
IQWNAPQPLQER (SEQ ID NO: 436)	RKGKAGAAKNLYEKDY (SEQ ID NO: 525)
SMDNRLLGLFGE (SEQ ID NO: 437)	RKGKAGAAQNLNEKDY (SEQ ID NO: 526)
SMDNMLLGLFGE (SEQ ID NO: 438)	RKGKAGAAQNLYEKDY (SEQ ID NO: 527)
VPIDDPQDLLEG (SEQ ID NO: 439)	VTGRGDSHSLTKNQVSL (SEQ ID NO: 528)
VPIDDPEDLLEG (SEQ ID NO: 440)	VTGRGDSHSLTTNQVSL (SEQ ID NO: 529)
IPENLPPGLPLT (SEQ ID NO: 441)	VTGRGDSPSLTKNQVSL (SEQ ID NO: 530)
IPENLPPLLPLT (SEQ ID NO: 442)	VTGRGDSPSLTTNQVSL (SEQ ID NO: 531)
QPPSLTKNQVSL (SEQ ID NO: 443)	TGHGQASSERSSNIRTS (SEQ ID NO: 532)
QPPSLTRNQVSL (SEQ ID NO: 444)	TGHGQASSERSSNSRTS (SEQ ID NO: 533)
DSHSLTKNQVSL (SEQ ID NO: 445)	TGHGQASSERSSTIRTS (SEQ ID NO: 534)
DSHSLTTNQVSL (SEQ ID NO: 446)	TGHGQASSERSSTSRTS (SEQ ID NO: 535)
KAIQLTKNQVSL (SEQ ID NO: 447)	DPVNFKLLRVVNEYSSE (SEQ ID NO: 538)
KAIQLTYNQVSL (SEQ ID NO: 448)	DPVNFKLLRVVNGYSSE (SEQ ID NO: 539)
AEPWTNRNTDGS (SEQ ID NO: 449)	DPVNFKQLRVVGGLVAL (SEQ ID NO: 540)
AEPWTVRNTDGS (SEQ ID NO: 450)	DPVNFKQLRVVNGLVAL (SEQ ID NO: 541)

Sequências de peptídeos cliváveis exemplificativas	
KQLRVVNG (SEQ ID NO: 451)	DPVNFKLLRVVGGLVAL (SEQ ID NO: 542)
KQLRVVTGRGDSP (SEQ ID NO: 452)	DPVNFKLLRVVNGLVAL (SEQ ID NO: 543)
KQLRVVNGRGDSP (SEQ ID NO: 453)	KQLRVQNGDSTE (SEQ ID NO: 544)
PSSRRRVVRKGVS (SEQ ID NO: 454)	KQLRVVNNDATE (SEQ ID NO: 545)
PSSRRRVNRKGVS (SEQ ID NO: 455)	KQLRVVNGDSTE (SEQ ID NO: 546)
SPGRVVTGRGDSP (SEQ ID NO: 456)	ISNNKQLRVVNG (SEQ ID NO: 547)
SPGRVVGGRGDSP (SEQ ID NO: 457)	ISNNKQLPVVNG (SEQ ID NO: 548)
NSGRAVTGRGDSP (SEQ ID NO: 458)	ISNNEQLRVVNG (SEQ ID NO: 549)
NSGRAVTYRGDSP (SEQ ID NO: 459)	ISNNEQLPVVNG (SEQ ID NO: 550)
TGHGQPSSRRRVN (SEQ ID NO: 460)	KVSNKQLRVVNG (SEQ ID NO: 551)
TGHGQASSRRRVN (SEQ ID NO: 461)	KVSNKQLPVVNG (SEQ ID NO: 552)
TGHGQSSSRGPYH (SEQ ID NO: 462)	KVSNKALRVVNG (SEQ ID NO: 553)
TGHGQASSRGPYH (SEQ ID NO: 463)	KVSNKALPVVNG (SEQ ID NO: 554)
RGSVILTKNQVSL (SEQ ID NO: 464)	KQLRVQNNDATE (SEQ ID NO: 555)
RGSVILTVNQVSL (SEQ ID NO: 465)	TGHGQRSSNIRTS (SEQ ID NO: 480)
SPGRVVGINYWLA (SEQ ID NO: 466)	TGHGQASSNIRTS (SEQ ID NO: 481)
SPGRVVGGNYWLA (SEQ ID NO: 467)	TGHGQHSSNIANI (SEQ ID NO: 482)
SPGRVVGSNKGAI (SEQ ID NO: 468)	TGHGQASSNIANI (SEQ ID NO: 483)
SPGRVVGGNKGAI (SEQ ID NO: 469)	TGHGQASRNDYSY (SEQ ID NO: 484)
PGARGRAPNHAVV (SEQ ID NO: 470)	TGHGQASSNDYSY (SEQ ID NO: 485)
PGARGRAFNHAVV (SEQ ID NO: 471)	KALHVTNRNTDGS (SEQ ID NO: 486)
PGARGNAFNNLDR (SEQ ID NO: 472)	KALHVTNINTDGS (SEQ ID NO: 487)
PGARGRAFNNLDR (SEQ ID NO: 473)	RVVRKKVSNKALP (SEQ ID NO: 488)
VSNKYISNNEQLP (SEQ ID NO: 474)	RVVRKGVSNKALP (SEQ ID NO: 489)
VSNKYFSNNEQLP (SEQ ID NO: 475)	RQARVVGINYWLA (SEQ ID NO: 490)
KVSNKALHVTNI (SEQ ID NO: 476)	RQARVVGGNYWLA (SEQ ID NO: 491)
KVSNKALPVTNI (SEQ ID NO: 477)	
VTGRGPSPDVPLT (SEQ ID NO: 478)	
VTGRGDSPDVPLT (SEQ ID NO: 479)	

[274] Em algumas modalidades, o peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555. Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 281, 293, 297, 399-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555. Em

algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 96 Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 264 Em algumas modalidades, o peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494- 501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-131 e 264, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-131 e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242. Nas modalidades em que o peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242, as duas sequências de aminoácidos podem ser ligadas em qualquer ordem. Por exemplo, em modalidades em que o peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242, a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs : 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555 compreende um terminal N e um C-terminal, e a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 está ligada ao N-terminal ou ao C-terminal

da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96 -153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555. Em algumas modalidades em que o peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-131 e 264, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242, o sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-131 e 264, compreende um terminal N e um terminal C, e a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 é ligada ao terminal N ou terminal C da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-131 e 264.

[275] Em algumas modalidades, um ou mais aminoácidos adicionais são incorporados por adição à sequência de aminoácidos do peptídeo clivável. Em algumas modalidades, um ou mais aminoácidos que são incorporados por adição à sequência de aminoácidos do peptídeo clivável são selecionados do grupo que consiste em aminoácidos hidrofílicos (por exemplo, lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, serina, treonina, asparagina ou glutamina), aminoácidos hidrofóbicos (por exemplo, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano, cisteína, glicina ou prolina), aminoácidos polares (por exemplo, serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina ou tirosina), aminoácidos não polares (por exemplo, glicina, alanina, valina, prolina, leucina, isoleucina, metionina, triptofano ou fenilalanina), aminoácidos com cadeias laterais alifáticas (por exemplo, glicina, alanina, valina, leucina ou isoleucina), aminoácidos com cadeias laterais contendo hidroxila (por exemplo, serina ou treonina), aminoácidos com cadeias laterais contendo enxofre (por exemplo, cisteína ou metionina), aminoácidos carregados (por exemplo, arginina, lisina, ácido aspártico, ou ácido glutâmico), aminoácidos não carregados (por exemplo, serina, treonina, asparagina ou

glutamina), aminoácidos aromáticos (por exemplo, tirosina, triptofano ou fenilalanina), aminoácidos cíclicos (por exemplo, prolina), aminoácidos ácidos (por exemplo, ácido aspártico, asparagina, ácido glutâmico ou glutamina), aminoácidos básicos (por exemplo, histidina, lisina ou arginina) e aminoácidos volumosos (por exemplo, fenilalanina, tirosina ou triptofano). Em algumas modalidades, uma glicina (G) é incorporada por adição ao terminal N e/ou terminal C da sequência de aminoácidos do peptídeo clivável. Em algumas modalidades, uma glicina (G) e uma prolina (P) são incorporadas por adição ao terminal N e/ou terminal C da sequência de aminoácidos do peptídeo clivável, tal como incorporando a sequência de aminoácidos GP ou PG para o terminal N e/ou terminal C da sequência de aminoácidos do peptídeo clivável.

[276] O peptídeo clivável compreende um terminal amino e um terminal carbóxi. Em algumas modalidades, o peptídeo clivável é ligado a um domínio espaçador N-terminal e/ou um domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, um domínio espaçador N-terminal está ligado ao terminal amino do peptídeo clivável. Em algumas modalidades, um domínio espaçador C-terminal é ligado ao terminal carbóxi do peptídeo clivável. Em algumas modalidades, um domínio espaçador N-terminal está ligado ao terminal amino do peptídeo clivável e um domínio espaçador C-terminal está ligado ao terminal carbóxi do peptídeo clivável. Em algumas modalidades, um domínio espaçador N-terminal é ligado ao terminal amino do peptídeo clivável, e um domínio espaçador C-terminal é ligado ao terminal carbóxi do peptídeo clivável.

[277] Em algumas modalidades, o terminal amino do peptídeo clivável está ligado a um componente diferente do domínio espaçador do terminal N. Em algumas modalidades, o terminal carbóxi do peptídeo clivável é ligado a um componente diferente do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do peptídeo clivável. Em algumas

modalidades, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino ou terminal carbóxi do peptídeo clivável. Em algumas modalidades, um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do peptídeo clivável. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida está ligado ao terminal amino ou terminal carbóxi da porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, um segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do peptídeo clivável.

2. DOMÍNIOS ESPAÇADORES

[278] Em algumas modalidades, o ligante compreende um domínio espaçador. Conforme usado neste documento, um "domínio espaçador" pode, em algumas modalidades, referir-se a um domínio espaçador N-terminal e/ou um domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, o ligante compreende um domínio espaçador N-terminal e/ou um domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, o ligante compreende um domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades, o ligante compreende um domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, o ligante compreende um domínio espaçador N-terminal e um domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, o ligante compreende um domínio espaçador N-terminal e um peptídeo clivável. Em algumas modalidades, o ligante compreende um peptídeo clivável e um domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, o ligante compreende um domínio espaçador N-terminal, um peptídeo clivável e um domínio espaçador C-terminal.

[279] Em algumas modalidades, tal como algumas modalidades com mais de um domínio espaçador N-terminal, um domínio espaçador N-terminal pode ser referido como um primeiro domínio espaçador N-terminal, um segundo domínio espaçador N-terminal ou um terceiro N- domínio espaçador terminal, cada um dos quais é considerado "um domínio espaçador N-terminal"

e pode ser qualquer um dos domínios espaçadores N-terminal descritos neste documento. Igualmente, em algumas modalidades, tais como algumas modalidades que têm mais de um domínio espaçador C-terminal, um domínio espaçador C-terminal pode ser denominado como um primeiro domínio espaçador C-terminal, um segundo domínio espaçador C-terminal ou um terceiro domínio espaçador C-terminal, cada um dos quais é considerado “um domínio espaçador C-terminal” e pode ser qualquer um dos domínios espaçadores C-terminal descritos no presente documento. Por exemplo, a referência a "um domínio espaçador N-terminal" ou "o domínio espaçador N-terminal" pode se referir ao domínio espaçador N-terminal em uma citocina mascarada que compreende um único domínio espaçador N-terminal, ou pode se referir ao primeiro domínio espaçador N-terminal em uma citocina mascarada compreendendo um primeiro domínio espaçador N-terminal e um segundo domínio espaçador N-terminal, ou pode se referir ao segundo domínio espaçador N-terminal em uma citocina mascarada compreendendo um primeiro espaçador N-terminal domínio e um segundo domínio espaçador N-terminal, ou pode se referir ao primeiro domínio espaçador N-terminal e o segundo domínio espaçador N-terminal em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio espaçador N-terminal e um segundo domínio espaçador N-terminal, ou pode referir-se ao primeiro domínio espaçador N-terminal, o segundo domínio espaçador N-terminal e/ou o terceiro domínio espaçador N-terminal em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio espaçador N-terminal, um segundo domínio espaçador N-terminal domínio espaçador e um terceiro domínio espaçador N-terminal.

[280] O domínio espaçador N-terminal e o domínio espaçador C-terminal cada um compreende um terminal amino e um terminal carbóxi. Em algumas modalidades, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal. Em

algumas modalidades, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades, um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades, um primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades, um segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal.

[281] Em algumas modalidades, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, um primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, um segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal.

[282] Em algumas modalidades, uma porção química de mascaramento está ligada ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal e um domínio de extensão de meia-vida está ligado ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal, e um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal, e um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do

domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal, e um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal.

[283] Em algumas modalidades, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal, e um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal, e um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal, e um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal, e um domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal.

[284] Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento ou a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal e uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento ou a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal, e uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do domínio espaçador N-

terminal.

[285] Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento ou a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal, e uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento ou a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal, e uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal.

[286] Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal, e a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal, e a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal.

[287] Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, o domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal, e a primeira porção química de mascaramento ou a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do

domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, o domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal, e a primeira porção química de mascaramento ou a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal.

[288] Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal, e a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal, e a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal.

[289] Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, o domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal, e a primeira porção química de mascaramento ou a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades que compreendem uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, o domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal, e a primeira porção química de mascaramento ou a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal.

[290] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro

domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida ou o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida ou o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida ou o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida ou o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal.

[291] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida ou o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi

do domínio espaçador C-terminal, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida ou o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida ou o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida ou o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal.

[292] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida, um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida, um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida, um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a

primeira porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida, um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a primeira porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal.

[293] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida, um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal, e a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida, um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal, e a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida, um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal, e a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de

extensão de meia-vida, um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal, e a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal.

[294] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida, um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal, e a citocina ou fragmento funcional da mesma ou a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida, um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do domínio espaçador N-terminal, e a citocina ou fragmento funcional da mesma ou a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador N-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida, um segundo domínio de extensão de meia-vida, uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento, o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal, e a citocina ou fragmento funcional da mesma ou a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida, um segundo domínio de extensão de meia-vida, a primeira porção química de

mascaramento, e uma segunda porção química de mascaramento, o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do domínio espaçador C-terminal, e a citocina ou fragmento funcional da mesma ou a segunda porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino do domínio espaçador C-terminal.

[295] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um ligante. Em algumas modalidades, o ligante que liga o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio espaçador N-terminal e/ou um domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, o ligante que liga o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um peptídeo clivável e um domínio espaçador N-terminal e/ou um domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida que estão ligados entre si por meio de um ligante, o ligante compreende um terminal amino e um terminal carbóxi, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida está ligado a o terminal amino do ligante e o segundo domínio de extensão de meia-vida está ligado ao terminal carbóxi do ligante. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida que são ligados em conjunto por meio de um ligante, o ligante compreende um terminal amino e um terminal carbóxi, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal carbóxi do ligante e o segundo domínio de extensão de meia-vida é ligado ao terminal amino do ligante.

[296] Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal

compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799. Em algumas modalidades, o domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799. Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799, e o domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799.

[297] Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268 e 269. Em algumas modalidades, o domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268 e 269. Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268 e 269, e o domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268 e 269. Em algumas modalidades, o ligante compreende um domínio espaçador N-terminal que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268 e 269, e um domínio espaçador C-terminal que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268 e 269. Em algumas modalidades, o ligante compreende um domínio espaçador N-terminal compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 e um domínio espaçador C-terminal compreendendo a sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 269. Em algumas modalidades, o ligante compreende um domínio espaçador N-terminal que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268, um peptídeo clivável que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 264, e um domínio espaçador C-terminal que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269. Em algumas modalidades, o ligante compreende um domínio espaçador N-terminal que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269, e um domínio espaçador C-terminal que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268. Em algumas modalidades, o ligante compreende um domínio espaçador N-terminal que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269, um peptídeo clivável que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 264, e um domínio espaçador C-terminal que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268.

[298] Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268 e 269. Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos com cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799. Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos das SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268 e 269. Em algumas modalidades, o domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de

sequência com a sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799. Em algumas modalidades, o domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268 e 269. Em algumas modalidades, o domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos das SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268 e 269. Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268 e 269, e o domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268 e 269. Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos com cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268 e 269, e o domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98 % ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268 e 269. Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268 e o domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269. Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 268, o peptídeo clivável compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 264, e o domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 269. Domínios espaçadores exemplificativos (por exemplo, domínios espaçadores N-terminais e/ou domínios espaçadores C-terminais) são mostrados na Tabela 2.

TABELA 2. DOMÍNIOS ESPAÇADORES EXEMPLIFICATIVOS

PA (SEQ ID NO: 20)	SPGGSS (SEQ ID NO: 74)
GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 21)	GGPGSSP (SEQ ID NO: 75)
PSGPSAGGAA (SEQ ID NO: 22)	SGPPGGPSS (SEQ ID NO: 76)
GGPPASAGS (SEQ ID NO: 23)	GPGPGSPPGGSS (SEQ ID NO: 77)
GSPPAGGAP (SEQ ID NO: 24)	SGPP (SEQ ID NO: 78)
GPGSGSGGAA (SEQ ID NO: 25)	PGSPSSS (SEQ ID NO: 79)
GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 26)	PSPGGPS (SEQ ID NO: 80)
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 27)	GGPPS (SEQ ID NO: 81)
PGSGS (SEQ ID NO: 28)	PSPPSS (SEQ ID NO: 82)
GGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG (SEQ ID NO: 29)	SGGPGP (SEQ ID NO: 83)
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 30)	GPSPGS (SEQ ID NO: 84)
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 31)	GSPGPSP (SEQ ID NO: 85)
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 32)	PSSGGSS (SEQ ID NO: 86)
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 33)	SGSSGP (SEQ ID NO: 87)
GGSSPP (SEQ ID NO: 34)	GGSSSPP (SEQ ID NO: 88)
SGP (SEQ ID NO: 35)	GSPGSP (SEQ ID NO: 89)
GSP (SEQ ID NO: 36)	PPPS (SEQ ID NO: 90)
GSPP (SEQ ID NO: 37)	APPPS (SEQ ID NO: 91)

GSPS (SEQ ID NO: 38)	AAPPPS (SEQ ID NO: 92)
GPPSGSSP (SEQ ID NO: 39)	SAPPPS (SEQ ID NO: 93)
GSSGGPPGG (SEQ ID NO: 40)	SSGP (SEQ ID NO: 94)
SGSPSGSGGG (SEQ ID NO: 41)	SSPGP (SEQ ID NO: 95)
GPPGPPGSSG (SEQ ID NO: 42)	SGGSGGGGSGGGSGGGGS LQ (SEQ ID NO: 235)
SGGG (SEQ ID NO: 43)	GSGP (SEQ ID NO: 268)
GSSSGPPGPPS (SEQ ID NO: 44)	GPAP (SEQ ID NO: 269)
GGS (SEQ ID NO: 45)	SGS (SEQ ID NO: 727)
GGGSSGGS (SEQ ID NO: 46)	SG (SEQ ID NO: 794)
GGSGG (SEQ ID NO: 47)	GSG (SEQ ID NO: 799)
GGGS (SEQ ID NO: 48)	PGPGP (SEQ ID NO: 323)
GS (SEQ ID NO: 48)	SGGCGGHQYERRGGC (SEQ ID NO: 324)
GSGGGSSGGS (SEQ ID NO: 50)	SGGCSGHQYERREGC (SEQ ID NO: 325)
GSSGGS (SEQ ID NO: 51)	SGGCGGHYFERHGGC (SEQ ID NO: 326)
GGGSSGGSG (SEQ ID NO: 52)	SGGCSGHYFERHEGC (SEQ ID NO: 327)
GGSAGGS (SEQ ID NO: 53)	SGGCSFHQYERHEGC (SEQ ID NO: 328)
GHS (SEQ ID NO: 54)	PSGSS (SEQ ID NO: 329)
GPS (SEQ ID NO: 55)	GSPG (SEQ ID NO: 330)
GAS (SEQ ID NO: 56)	GGSPGG (SEQ ID NO: 331)
SGG (SEQ ID NO: 57)	GGPGGP (SEQ ID NO: 332)
SGGSGG (SEQ ID NO: 58)	GGSG (SEQ ID NO: 333)
SSG (SEQ ID NO: 59)	GSPPGG (SEQ ID NO: 334)
GGGSGG (SEQ ID NO: 60)	GPGSPG (SEQ ID NO: 335)
GG (SEQ ID NO: 61)	GSSPPG (SEQ ID NO: 336)
GGG (SEQ ID NO: 62)	GGP (SEQ ID NO: 337)
SHGG (SEQ ID NO: 63)	SGPGSGS (SEQ ID NO: 338)
HGGG (SEQ ID NO: 64)	SGPGSGS (SEQ ID NO: 340)
SGAA (SEQ ID NO: 65)	SGSGGSP (SEQ ID NO: 341)
SGPA (SEQ ID NO: 66)	GGGSSP (SEQ ID NO: 303)
GGSGGS (SEQ ID NO: 67)	SGGP (SEQ ID NO: 304)
GGSGGP (SEQ ID NO: 68)	SGPSGSPG (SEQ ID NO: 305)
GGSGGG (SEQ ID NO: 69)	
GSGGPGPS (SEQ ID NO: 70)	
SGPPGSS (SEQ ID NO: 71)	
SSGGSGP (SEQ ID NO: 72)	
SSPSPSGG (SEQ ID NO: 73)	

[299] Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos produzida pela modificação da sequência de aminoácidos de qualquer um dos domínios espaçadores N-

terminal aqui descritos. Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos produzida pela modificação da sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799. Em algumas modalidades, o domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos produzida pela modificação da sequência de aminoácidos de qualquer um dos domínios espaçadores C-terminal descritos no presente documento. Em algumas modalidades, o domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos produzida pela modificação da sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799. Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos produzida pela modificação da sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799, e o domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos produzida pela modificação da sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799. Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal e/ou o domínio espaçador C-terminal compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28.

[300] Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal e/ou o domínio espaçador C-terminal consiste em um ou mais aminoácidos. Em algumas modalidades, o um ou mais aminoácidos do domínio espaçador N-terminal e/ou do domínio espaçador C-terminal são selecionados do grupo que consiste em aminoácidos hidrofílicos (por exemplo, lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, serina, treonina, asparagina ou glutamina), aminoácidos hidrofóbicos (por exemplo, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano, cisteína, glicina ou prolina),

aminoácidos polares (por exemplo, serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina ou tirosina), aminoácidos não polares (por exemplo, glicina, alanina, valina, prolina, leucina, isoleucina, metionina, triptofano ou fenilalanina), aminoácidos com cadeias laterais alifáticas (por exemplo, glicina, alanina, valina, leucina ou isoleucina), aminoácidos com cadeias laterais contendo hidroxila (por exemplo, serina ou treonina), aminoácidos com cadeias laterais contendo enxofre (por exemplo, cisteína ou metionina), aminoácidos carregados (por exemplo, arginina, lisina, ácido aspártico ou ácido glutâmico), aminoácidos não carregados (por exemplo, serina, treonina, asparagina ou glutamina), aminoácidos aromáticos (por exemplo, tirosina, triptofano ou fenilalanina), aminoácidos cíclicos (por exemplo, prolina), aminoácidos ácidos (por exemplo, ácido aspártico, asparagina, ácido glutâmico ou glutamina), aminoácidos básicos (por exemplo, histidina, lisina ou arginina) e aminoácidos volumosos (por exemplo, fenilalanina, tirosina ou triptofano). Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal e/ou o domínio espaçador C-terminal consiste em uma glicina (G). Em algumas modalidades, o domínio espaçador N-terminal e/ou o domínio espaçador C-terminal consiste em uma glicina (G) e uma prolina (P) e tem a sequência de aminoácidos de GP ou PG.

[301] Entende-se que uma modificação em um "domínio espaçador", conforme descrito em algumas modalidades, pode se referir a uma modificação em qualquer um ou mais dos domínios espaçadores descritos neste documento (por exemplo, qualquer domínio espaçador N-terminal e/ou qualquer C- domínio espaçador terminal aqui descrito). Por exemplo, uma modificação em um domínio espaçador pode referir-se a (a) uma modificação em qualquer domínio espaçador N-terminal aqui descrito, (b) uma modificação em qualquer domínio espaçador C-terminal aqui descrito, ou (c) uma modificação em qualquer Domínio espaçador N-terminal e para qualquer domínio espaçador C-terminal aqui descrito. Desse modo, qualquer um dos ligantes aqui descritos que incluem

um domínio espaçador N-terminal incluem modalidades em que o domínio espaçador N-terminal é modificado de acordo com as modificações aqui descritas, qualquer um dos ligantes aqui descritos que incluem um domínio espaçador C-terminal incluem modalidades em que o domínio espaçador C-terminal é modificado de acordo com as modificações aqui descritas, e qualquer um dos ligantes aqui descritos que incluem um domínio espaçador N-terminal e um domínio espaçador C-terminal incluem modalidades onde o domínio espaçador N-terminal e/ou o domínio espaçador C-terminal é/são modificados de acordo com as modificações aqui descritas.

[302] A modificação da sequência do domínio espaçador N-terminal e/ou domínio espaçador C-terminal pode ser qualquer modificação na sequência de aminoácidos do domínio espaçador, incluindo a incorporação de qualquer aminoácido adicional na sequência, a substituição de qualquer aminoácido para um aminoácido diferente e/ou a remoção de qualquer aminoácido da sequência.

[303] Em algumas modalidades, um ou mais aminoácidos adicionais são incorporados por adição à sequência de aminoácidos do domínio espaçador N-terminal e/ou domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, o um ou mais aminoácidos que são incorporados pela adição na sequência de aminoácidos do domínio espaçador N-terminal e/ou do domínio espaçador C-terminal são selecionados do grupo que consiste em aminoácidos hidrofílicos (por exemplo, lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, serina, treonina, asparagina ou glutamina), aminoácidos hidrofóbicos (por exemplo, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano, cisteína, glicina ou prolina), aminoácidos polares (por exemplo, serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina ou tirosina), aminoácidos não polares (por exemplo, glicina, alanina, valina, prolina, leucina, isoleucina, metionina, triptofano ou fenilalanina), aminoácidos com cadeias

laterais alifáticas (por exemplo, glicina, alanina, valina, leucina ou isoleucina), aminoácidos com cadeias laterais contendo hidroxila (por exemplo, serina ou treonina), aminoácidos com cadeias laterais contendo enxofre (por exemplo, cisteína ou metionina), aminoácidos carregados (por exemplo, arginina, lisina, ácido aspártico ou ácido glutâmico), aminoácidos não carregados (por exemplo, serina, treonina, asparagina ou glutamina), aminoácidos aromáticos (por exemplo, tirosina, triptofano ou fenilalanina), aminoácidos cíclicos (por exemplo, prolina), aminoácidos ácidos (por exemplo, ácido aspártico, asparagina, ácido glutâmico ou glutamina), aminoácidos básicos (por exemplo, histidina, lisina ou arginina) e aminoácidos volumosos (por exemplo, fenilalanina, tirosina ou triptofano).

[304] Em algumas modalidades, um ou mais aminoácidos são substituídos na sequência de aminoácidos do domínio espaçador N-terminal e/ou do domínio espaçador C-terminal. Em algumas modalidades, o um ou mais aminoácidos que são substituídos na sequência de aminoácidos do domínio espaçador são selecionados do grupo que consiste em aminoácidos hidrofílicos (por exemplo, lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, serina, treonina, asparagina ou glutamina), aminoácidos hidrofóbicos (por exemplo, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano, cisteína, glicina ou prolina), aminoácidos polares (por exemplo, serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina ou tirosina), aminoácidos não polares (por exemplo, glicina, alanina, valina, prolina, leucina, isoleucina, metionina, triptofano ou fenilalanina), aminoácidos com cadeias laterais alifáticas (por exemplo, glicina, alanina, valina, leucina ou isoleucina), aminoácidos com cadeias laterais contendo hidroxila (por exemplo, serina ou treonina), aminoácidos com cadeias laterais contendo enxofre (por exemplo, cisteína ou metionina), aminoácidos carregados (por exemplo, arginina, lisina, ácido aspártico ou ácido glutâmico), aminoácidos não carregados (por exemplo,

serina, treonina, asparagina ou glutamina), aminoácidos aromáticos (por exemplo, tirosina, triptofano ou fenilalanina), aminoácidos cíclicos (por exemplo, prolina), aminoácidos ácidos (por exemplo, ácido aspártico, asparagina, ácido glutâmico, ou glutamina), aminoácidos básicos (por exemplo, histidina, lisina ou arginina) e aminoácidos volumosos (por exemplo, fenilalanina, tirosina ou triptofano).

[305] Em algumas modalidades, a modificação da sequência de aminoácidos do domínio espaçador N-terminal e/ou domínio espaçador C-terminal compreende a substituição de pelo menos um aminoácido hidrofílico por um aminoácido hidrofóbico, a substituição de pelo menos um aminoácido hidrofóbico aminoácido por um aminoácido hidrofílico, a substituição de pelo menos um aminoácido polar por um aminoácido não polar, a substituição de pelo menos um aminoácido não polar por um aminoácido polar, a substituição de pelo menos um aminoácido carregado por um não carregado aminoácido, a substituição de pelo menos um aminoácido não carregado por um aminoácido carregado, a substituição de pelo menos um aminoácido ácido por um aminoácido básico, a substituição de pelo menos um aminoácido básico por um aminoácido ácido, a substituição de pelo menos um aminoácido não volumoso por um aminoácido volumoso, a substituição de pelo menos um aminoácido volumoso por um aminoácido não volumoso, a substituição de pelo menos um aminoácido por uma lateral contendo hidroxila ou uma cadeia lateral contendo enxofre para um aminoácido alifático, a substituição de pelo menos um aminoácido por uma cadeia lateral contendo hidroxila ou uma cadeia lateral contendo enxofre para um aminoácido aromático, ou a substituição de pelo menos um aminoácido aromático por um aminoácido com uma cadeia lateral contendo hidroxila ou uma cadeia lateral contendo enxofre.

[306] Em algumas modalidades, o um ou mais aminoácidos que são removidos da sequência de aminoácidos do domínio espaçador N-terminal

e/ou do domínio espaçador C-terminal são selecionados do grupo que consiste em aminoácidos hidrofílicos (por exemplo, lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, serina, treonina, asparagina ou glutamina), aminoácidos hidrofóbicos (por exemplo, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano, cisteína, glicina ou prolina), aminoácidos polares (por exemplo, serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina ou tirosina), aminoácidos não polares (por exemplo, glicina, alanina, valina, prolina, leucina, isoleucina, metionina, triptofano ou fenilalanina), aminoácidos com cadeias laterais alifáticas (por exemplo, glicina, alanina, valina, leucina ou isoleucina), aminoácidos com cadeias laterais contendo hidroxila (por exemplo, serina ou treonina), aminoácidos com cadeias laterais contendo enxofre (por exemplo, cisteína ou metionina), aminoácidos carregados (por exemplo, arginina, lisina, ácido aspártico ou ácido glutâmico), aminoácidos não carregados (por exemplo, serina, treonina, asparagina ou glutamina), aminoácidos aromáticos (por exemplo, tirosina, triptofano ou fenilalanina), aminoácidos cíclicos (por exemplo, prolina), aminoácidos ácidos (por exemplo, ácido aspártico, asparagina, ácido glutâmico ou glutamina), aminoácidos básicos (por exemplo, histidina, lisina ou arginina) e aminoácidos volumosos (por exemplo, fenilalanina, tirosina ou triptofano).

[307] Qualquer uma das modificações nos domínios espaçadores aqui descritos (por exemplo, qualquer domínio espaçador N-terminal e/ou qualquer domínio espaçador C-terminal) podem ser modificações feitas na sequência de aminoácidos de qualquer um dos domínios espaçadores N-terminais e/ou Domínios espaçadores C-terminais descritos neste documento, incluindo qualquer uma das SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799. Qualquer uma das modificações nos domínios espaçadores aqui descritos podem ser modificações feitas para qualquer finalidade. Por exemplo, modificações no domínio espaçador N-terminal e/ou no

domínio espaçador C-terminal de um ligante que inclui um peptídeo clivável podem ser feitas com a finalidade de alterar a conformação do ligante de modo que a eficiência da clivagem do o peptídeo clivável é alterado. Modificações no domínio espaçador N-terminal e/ou domínio espaçador C-terminal de um ligante que inclui um peptídeo clivável também podem ser feitas com a finalidade de alterar a estrutura de um ligante que inclui um peptídeo clivável de modo que a eficiência de clivagem do o peptídeo clivável é alterado sob certas condições de pH.

D. DOMÍNIOS DE EXTENSÃO DE MEIA-VIDA

[308] Uma meia-vida longa *in vivo* é importante para proteínas terapêuticas. Infelizmente, as citocinas que são administradas a um indivíduo geralmente têm uma meia-vida curta, uma vez que normalmente são eliminadas rapidamente do indivíduo por mecanismos que incluem eliminação pelo rim e degradação endocítica. Assim, em algumas modalidades da citocina mascarada aqui fornecida, um domínio de extensão de meia-vida está ligado à citocina mascarada com o propósito de estender a meia-vida da citocina *in vivo*.

[309] Em algumas modalidades, a citocina mascarada fornecida neste documento compreende um domínio de extensão de meia-vida selecionado do grupo que consiste em anticorpos e fragmentos dos mesmos, albumina, proteínas de ligação à albumina, proteínas de ligação a IgG e sequências de poliaminoácidos. É contemplado que outros mecanismos para estender a meia-vida da citocina mascarada disponível na técnica também podem ser empregados. O domínio de extensão de meia-vida compreende um terminal amino e um terminal carbóxi.

[310] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um único domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende mais de um

domínio de extensão de meia-vida, cada um dos quais pode ser qualquer um dos domínios de extensão de meia-vida aqui descritos. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida. Entende-se que a referência a "um domínio de extensão de meia-vida" ou "o domínio de extensão de meia-vida" pode se referir ao domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um único domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir a o primeiro domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir ao segundo domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende uma primeira meia-vida domínio de extensão e um segundo domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir ao primeiro domínio de extensão de meia-vida e ao segundo domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e uma segunda extensão de meia-vida domínio.

[311] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao segundo domínio de extensão de meia-vida. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida é ligado ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um ligante. O primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida que estão ligados podem, em algumas modalidades, ser cada um qualquer domínio de extensão de meia-vida aqui descrito. Por exemplo, em algumas modalidades, o primeiro domínio de extensão de meia-vida e/ou o segundo domínio de extensão de meia-vida do primeiro e segundo domínios de extensão de meia-

vida ligados é um domínio Fc ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o primeiro domínio de extensão de meia-vida e/ou o segundo domínio de extensão de meia-vida do primeiro e segundo domínios de extensão de meia-vida ligados é um anticorpo ou um fragmento, variante ou derivado do mesmo.

1. ANTICORPOS E FRAGMENTOS DOS MESMOS

[312] Ao ligar uma citocina mascarada a um anticorpo ou fragmento do mesmo que é capaz de reciclagem mediada por FcRn, a eliminação da citocina mascarada de um indivíduo pode ser reduzida ou retardada de outra forma, prolongando assim a meia-vida da citocina mascarada administrada.

[313] Em algumas modalidades da citocina mascarada, o domínio de extensão de meia-vida compreende um anticorpo ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende mais de um anticorpo ou fragmento do mesmo, cada um dos quais pode ser qualquer um dos anticorpos ou fragmentos dos mesmos aqui descritos. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, cada um dos quais compreende um anticorpo ou fragmento do mesmo. Entende-se que a referência a "um anticorpo ou fragmento do mesmo" ou "o anticorpo ou fragmento do mesmo" pode se referir ao anticorpo ou fragmento do mesmo do domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um único domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir ao anticorpo ou fragmento do mesmo do primeiro domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir ao anticorpo ou fragmento do mesmo do segundo domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio de extensão de meia-

vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir ao anticorpo ou fragmento do mesmo do primeiro domínio de extensão de meia-vida e o anticorpo ou fragmento do segundo domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida.

[314] O anticorpo ou fragmento do mesmo pode ser qualquer anticorpo ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento do mesmo é qualquer anticorpo ou fragmento do mesmo que seja capaz de reciclagem mediada por FcRn, tal como qualquer polipeptídeo de cadeia pesada ou porção do mesmo (por exemplo, domínio Fc ou fragmento do mesmo) que seja capaz de reciclagem mediada por FcRn. No entanto, em algumas modalidades de uma citocina mascarada compreendendo um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida ou o segundo domínio de extensão de meia-vida pode compreender um anticorpo ou fragmento do mesmo que não se liga ao receptor FcRn, como um polipeptídeo de cadeia leve. Por exemplo, em algumas modalidades da citocina mascarada, um primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um anticorpo ou fragmento do mesmo que compreende um polipeptídeo de cadeia leve ou porção do mesmo que não interage diretamente com o receptor FcRn, mas a citocina mascarada, no entanto, tem um meia-vida estendida devido a compreender um segundo domínio de extensão de meia-vida que é capaz de interagir com o receptor FcRn, como por compreender um polipeptídeo de cadeia pesada. É reconhecido na técnica que a reciclagem mediada por FcRn requer a ligação do receptor FcRn à região Fc do anticorpo ou fragmento deste. Por exemplo, estudos mostraram que os resíduos I253, S254, H435 e Y436 (numeração de acordo com o sistema de numeração de índice EU de Kabat) são importantes para a interação entre a região Fc humana e o complexo FcRn humano. *Consultar, por exemplo*, Firan,

M., et al., Int. Immunol. 13 (2001) 993-1002; Shields, RL, et al, J. Biol. Chem. 276 (2001) 6591-6604). Vários mutantes dos resíduos 248-259, 301-317, 376-382 e 424-437 (numeração de acordo com o sistema de numeração de índice EU de Kabat) também foram examinados e relatados. Yeung, YA, et al. (J. Immunol. 182 (2009) 7667-7671.

[315] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento do mesmo compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou um polipeptídeo de cadeia leve. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento do mesmo compreende uma porção de um polipeptídeo de cadeia pesada ou um polipeptídeo de cadeia leve. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento do mesmo compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento do mesmo compreende um domínio CH2 e CH3 ou um fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento do mesmo compreende o domínio constante do polipeptídeo de cadeia pesada. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento do mesmo compreende o domínio constante do polipeptídeo de cadeia leve. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento do mesmo compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou fragmento do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo). Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento do mesmo compreende um polipeptídeo de cadeia leve.

[316] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de cadeia pesada compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 158. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de cadeia leve compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 158. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de

cadeia pesada compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 168. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 168. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de cadeia pesada compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 169. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 169.

[317] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de cadeia leve compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 170. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de cadeia leve compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 170.

[318] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento do mesmo compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento do mesmo é um domínio Fc ou fragmento do mesmo.

[319] Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 616, 619, 622, 625, 721, 772-774, 793 e 796. Em

algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 616, 619, 622, 625, 721, 772-774, 793 e 796. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265.

Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772, ou compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773, ou compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774, ou compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774.

[320] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia vida e um segundo domínio de extensão de meia vida, o primeiro domínio de extensão de meia vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 154-156, 265, 616, 619, 622, 625, 721, 772-774, 793 e 796, e o segundo domínio de extensão de meia vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma

sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 154-156, 265, 616, 619, 622, 625, 721, 772-774, 793 e 796. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia vida e um segundo domínio de extensão de meia vida, o primeiro domínio de extensão de meia vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 154-156, 265, 616, 619, 622, 625, 721, 772-774, 793 e 796, e o segundo domínio de extensão de meia vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 154-156, 265, 616, 619, 622, 625, 721, 772-774, 793 e 796. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende a sequência de aminoácidos de qualquer um dos primeiros domínios de extensão de meia-vida listados nas Tabelas 4-11, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende a sequência de aminoácidos de qualquer um dos primeiros domínios de extensão de meia-vida listados nas Tabelas 4-11.

[321] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento deste compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155 e a segunda metade -domínio de extensão de vida compreende um

domínio Fc ou fragmento do mesmo compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos

cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155.

[322] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de

extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155.

[323] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos

cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265.

[324] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida

compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155.

[325] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro

domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 619. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 619, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 619, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 619.

[326] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma

sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772.

[327] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 622. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 622, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793. Em algumas

modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 622, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 622.

[328] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um

domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos

cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773.

[329] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de

extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625.

[330] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos

cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774.

[331] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida

compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774 e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773.

[332] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro

domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774.

[333] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento deste compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155 e a segunda metade -domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156 Em algumas modalidades compreendendo um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo compreendendo uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento deste compreendendo uma sequência de aminoácidos tendo cerca

de ou em pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% s identidade de equivalência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155.

[334] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida

e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721.

[335] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156.

[336] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 158. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 158, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 158. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o

primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 158, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157.

[337] Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 168. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 168. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 169. Em algumas modalidades, o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 169.

[338] Em algumas modalidades, um domínio de extensão de meia vida compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais modificações na sequência de aminoácidos do domínio de extensão de meia vida, tal como introduzindo-se uma ou mais substituições, adições ou deleções de aminoácido na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 154-158, 168-170, 265, 616, 619, 622, 625, 721, 772-774,

793 e 796, ou qualquer uma das sequências de aminoácido do domínio de extensão de meia-vida descrito no presente documento. A uma ou mais modificações podem ser quaisquer modificações ou alterações aqui descritas, incluindo, em algumas modalidades, quaisquer modificações ou alterações aqui divulgadas que promovem a heterodimerização de cadeias polipeptídicas e/ou suprime a homodimerização de cadeias polipeptídicas, alteram a função efetora ou aumentam a função efetora.

[339] Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo de cadeia pesada que compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que alteram a função efetora. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG1 e compreende a substituição (ou substituições) amino: N297A, N297G ou N297Q; L234A e L235A; C220S, C226S, C229S e P238S; C226S, C229S, E233P, L234V e L235A; L234F, L235E e P331S; S267E e L328F; D265A; e/ou L234A, L235A e P329G, numerados de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG1 e compreende uma ou mais substituições de aminoácidos selecionadas do grupo que consiste em N297A, N297G, N297Q, L234A, L235A, C220S, C226S, C229S, P238S, E233P, L234V, L234F, L235E, P331S, S267E, L328F, D265A e P329G, numerados de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG2 e compreende a substituição (ou substituições) amino: V234A e G237A; H268Q, V309L, A330S e A331S; ou V234A, G237A, P238S, H268A, V309L e A330S, numerados de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG2 e compreende uma ou mais substituições de aminoácidos selecionadas do grupo que consiste em V234A, G237A, H268Q, V309L, A330S,

A331S, P238S, H268A e V309L, numerados de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG4 e compreende a substituição (ou substituições) amino: L235A, G237A e E318A; S228P, L234A e L235A; H268Q, V309L, A330S e P331S; e/ou S228P e L235A, numerados de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG2 e compreende uma ou mais substituições de aminoácidos selecionadas do grupo que consiste em L235A, G237A, E318A, S228P, L234A, H268Q, V309L, A330S e P331S, numerados de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat.

[340] Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo de cadeia pesada que compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que intensificam a função efetora. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG1 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos: S298A, E333A e K334A; S239D e I332E; S239D, A330L e I332E; P247I e A339D ou A339Q; D280H e K290S; D280H, K290S e S298D ou S298V; F243L, R292P e Y300L; F243L, R292P, Y300L e P396L; F243L, R292P, Y300L, V305I e P396L; G236A, S239D e I332E; K326A e E333A; K326W e E333S; K290E, S298G e T299A; K290E, S298G, T299A e K326E; K290N, S298G e T299A; K290N, S298G, T299A e K326E; K334V; L235S, S239D e K334V; K334V e Q331M, S239D, F243V, E294L ou S298T; E233L, Q311M e K334V; L234I, Q311M e K334V; K334V e S298T, A330M ou A330F; K334V, Q311M e A330M ou A330F; K334V, S298T e A330M ou A330F; K334V, S239D e A330M ou S298T; L234Y, Y296W e K290Y, F243V ou E294L; Y296W e L234Y ou K290Y; S239D, A330S e I332E, V264I; F243L e V264I; L328M; I332E; L328M e I332E; V264I e I332E; S239E e I332E; S239Q e I332E; S239E; A330Y; I332D; L328I e I332E; L328Q e I332E; V264T; V240I; V266I; S239D; S239D e I332D; S239D e

I332N; S239D e I332Q; S239E e I332D; S239E e I332N; S239E e I332Q; S239N e I332D; S239N e I332E; S239Q e I332D; A330Y e I332E; V264I, A330Y e I332E; A330L e I332E; V264I, A330L e I332E; L234E, L234Y ou L234I; L235D, L235S, L235Y ou L235I; S239T; V240M; V264Y; A330I; N325T; I332E e L328D, L328V, L328T ou L328I; V264I, I332E e S239E ou S239Q; S239E, V264I, A330Y e I332E; A330Y, I332E e S239D ou S239N; A330L, I332E e S239D ou S239N; V264I, S298A e I332E; S298A, I332E e S239D ou S239N; S239D, V264I e I332E; S239D, V264I, S298A e I332E; S239D, V264I, A330L e I332E; S239D, I332E e A330I; P230A; P230A, E233D e I332E; E272Y; K274T, K274E, K274R, K274L ou K274Y; F275W; N276L; Y278T; V302I; E318R; S324D, S324I ou S324V; K326I ou K326T; T335D, T335R ou T335Y; V240I e V266I; S239D, A330Y, I332E e L234I; S239D, A330Y, I332E e L235D; S239D, A330Y, I332E e V240I; S239D, A330Y, I332E e V264T; e/ou S239D, A330Y, I332E e K326E ou K326T, numerados de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG1 e compreende uma ou mais substituições de aminoácidos selecionadas do grupo que consiste em: P230A, E233D, L234E, L234Y, L234I, L235D, L235S, L235Y, L235I, S239D, S239E, S239N, S239Q, S239T, V240I, V240M, F243L, V264I, V264T, V264Y, V266I, E272Y, K274T, K274E, K274R, K274L, K274Y, F275W, N276L, Y278T, V302I, E318R, S324D, S324I, S324V, N325T, K326I, K326T, L328M, L328I, L328Q, L328D, L328V, L328T, A330Y, A330L, A330I, I332D, I332E, I332N, I332Q, T335D, T335R, T335R e T335R, T335R e T335D.

[341] Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que alteram a função efetora. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um domínio de IgG1 Fc ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou

substituições) amino: N297A, N297G ou N297Q; L234A e L235A; C220S, C226S, C229S e P238S; C226S, C229S, E233P, L234V e L235A; L234F, L235E e P331S; S267E e L328F; D265A; e/ou L234A, L235A e P329G, numerados de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um domínio Fc de IgG1 ou fragmento do mesmo e compreende uma ou mais substituições de aminoácidos selecionadas do grupo que consiste em N297A, N297G, N297Q, L234A, L235A, C220S, C226S, C229S, P238S, E233P, L234V, L234F, L235E, P331S, S267E, L328F, D265A e P329G, numerados de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um domínio Fc de IgG2 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) amino: V234A e G237A; H268Q, V309L, A330S e A331S; e/ou V234A, G237A, P238S, H268A, V309L e A330S, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um domínio Fc de IgG2 ou fragmento do mesmo e compreende uma ou mais substituições de aminoácidos selecionadas do grupo que consiste em V234A, G237A, H268Q, V309L, A330S, A331S, P238S, H268A e V309L, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um domínio Fc de IgG4 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) amino: L235A, G237A e E318A; S228P, L234A, and L235A; H268Q, V309L, A330S e P331S; e/ou S228P e L235A, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um domínio Fc de IgG2 ou fragmento do mesmo e compreende uma ou mais substituições de aminoácidos selecionadas do grupo que consiste em L235A, G237A, E318A, S228P, L234A, H268Q, V309L, A330S e P331S, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat.

[342] Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida compreende domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que intensificam a função efetora. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um domínio Fc de IgG1 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos: S298A, E333A e K334A; S239D e I332E; S239D, A330L e I332E; P247I e A339D ou A339Q; D280H e K290S; D280H, K290S, e S298D ou S298V; F243L, R292P e Y300L; F243L, R292P, Y300L e P396L; F243L, R292P, Y300L, V305I e P396L; G236A, S239D e I332E; K326A e E333A; K326W e E333S; K290E, S298G e T299A; K290E, S298G, T299A e K326E; K290N, S298G e T299A; K290N, S298G, T299A e K326E; K334V; L235S, S239D e K334V; K334V e Q331M, S239D, F243V, E294L ou S298T; E233L, Q311M e K334V; L234I, Q311M e K334V; K334V e S298T, A330M ou A330F; K334V, Q311M, e A330M ou A330F; K334V, S298T, e A330M ou A330F; K334V, S239D, e A330M ou S298T; L234Y, Y296W e K290Y, F243V ou E294L; Y296W e L234Y ou K290Y; S239D, A330S e I332E, V264I; F243L e V264I; L328M; I332E; L328M e I332E; V264I e I332E; S239E e I332E; S239Q e I332E; S239E; A330Y; I332D; L328I e I332E; L328Q e I332E; V264T; V240I; V266I; S239D; S239D e I332D; S239D e I332N; S239D e I332Q; S239E e I332D; S239E e I332N; S239E e I332Q; S239N e I332D; S239N e I332E; S239Q e I332D; A330Y e I332E; V264I, A330Y e I332E; A330L e I332E; V264I, A330L e I332E; L234E, L234Y ou L234I; L235D, L235S, L235Y ou L235I; S239T; V240M; V264Y; A330I; N325T; I332E e L328D, L328V, L328T ou L328I; V264I, I332E, e S239E ou S239Q; S239E, V264I, A330Y e I332E; A330Y, I332E, e S239D ou S239N; A330L, I332E, e S239D ou S239N; V264I, S298A e I332E; S298A, I332E, e S239D ou S239N; S239D, V264I e I332E; S239D, V264I, S298A e I332E; S239D, V264I, A330L e I332E; S239D, I332E e A330I; P230A; P230A, E233D e I332E; E272Y; K274T, K274E, K274R, K274L ou

K274Y; F275W; N276L; Y278T; V302I; E318R; S324D, S324I ou S324V; K326I ou K326T; T335D, T335R ou T335Y; V240I e V266I; S239D, A330Y, I332E e L234I; S239D, A330Y, I332E e L235D; S239D, A330Y, I332E e V240I; S239D, A330Y, I332E e V264T; e/ou S239D, A330Y, I332E, e K326E ou K326T, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida é um domínio Fc de IgG1 Fc ou fragmento do mesmo e compreende uma ou mais substituições amino selecionadas do grupo que consiste em: P230A, E233D, L234E, L234Y, L234I, L235D, L235S, L235Y, L235I, S239D, S239E, S239N, S239Q, S239T, V240I, V240M, F243L, V264I, V264T, V264Y, V266I, E272Y, K274T, K274E, K274R, K274L, K274Y, F275W, N276L, Y278T, V302I, E318R, S324D, S324I, S324V, N325T, K326I, K326T, L328M, L328I, L328Q, L328D, L328V, L328T, A330Y, A330L, A330I, I332D, I332E, I332N, I332Q, T335D, T335R e T335Y.

[343] Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que aumentam a ligação do domínio de extensão de meia-vida a FcRn. Em algumas modalidades, uma ou mais substituições de aminoácidos aumentam a afinidade de ligação de um polipeptídeo contendo Fc (por exemplo, um polipeptídeo de cadeia pesada ou um domínio Fc ou fragmento do mesmo) para FcRn em pH ácido. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida compreende uma ou mais substituições de aminoácidos selecionadas do grupo que consiste em M428L; T250Q e M428L; M252Y, S254T e T256E; P257I e N434H; D376V e N434H; P257I e Q3111; N434A; N434W; M428L e N434S; V259I e V308F; M252Y, S254T e T256E; V259I, V308F e M428L; T307Q e N434A; T307Q e N434S; T307Q, E380A e N434A; V308P e N434A; N434H; e V308P.

[344] Em algumas modalidades, a citocina mascarada é um dímero que é formado pelo domínio de extensão de meia-vida de uma cópia da

citocina mascarada formando uma ligação dissulfeto com o domínio de extensão de meia-vida correspondente de uma segunda cópia da citocina mascarada.

2. ALBUMINA

[345] A albumina (também referida aqui como albumina de soro humano (HSA)) é uma proteína transportadora natural que tem uma meia-vida sérica estendida de aproximadamente três semanas devido ao seu tamanho e sua suscetibilidade à reciclagem mediada por FcRn, que impede a degradação intracelular. Assim, ligar uma citocina mascarada à albumina pode estender muito a meia-vida da citocina mascarada. Essa abordagem foi utilizada para estender a meia-vida plasmática de proteínas terapeuticamente benéficas. *Consultar, por exemplo*, WO 2001/079271A1 e WO 2003/59934A2, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência. HSA na sua forma madura é um polipeptídeo de 585 aminoácidos como mostrado na SEQ ID NO: 171.

[346] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um domínio de extensão de meia-vida que compreende um polipeptídeo de albumina ou um fragmento ou variante do mesmo (doravante referido como "albumina" ou "polipeptídeo de albumina"). Conforme usado neste documento, os termos "albumina" e "polipeptídeo de albumina" incluem fragmentos de albumina, bem como variantes de albumina. O polipeptídeo de albumina compreende um terminal amino e um terminal carbóxi. O polipeptídeo de albumina pode ser qualquer polipeptídeo de albumina, incluindo qualquer fragmento ou variante deste, tal como qualquer polipeptídeo de albumina descrito em WO 2001/079271A1; WO 2003/59934A2; US20160152686A1; WO 2012/059486; WO 2011/124718; US20070048282, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina é HSA.

[347] Em algumas modalidades da citocina mascarada, o domínio

de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo de albumina. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende mais de um polipeptídeo de albumina, cada um dos quais pode ser qualquer um dos polipeptídeos de albumina aqui descritos. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, cada um dos quais compreende um polipeptídeo de albumina. Entende-se que a referência a “um polipeptídeo de albumina” ou “o polipeptídeo de albumina” pode se referir ao polipeptídeo de albumina do domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um único domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir ao polipeptídeo de albumina do primeiro domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir ao polipeptídeo de albumina do segundo domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir ao polipeptídeo de albumina do primeiro domínio de extensão de meia-vida e ao polipeptídeo de albumina do segundo domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida.

[348] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina está ligado a uma porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de albumina. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina está ligado a uma porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, um ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de albumina. Em algumas modalidades, um domínio espaçador N-terminal ou um domínio espaçador C-terminal do ligante é ligado ao terminal

amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de albumina. Em algumas modalidades, um peptídeo clivável do ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de albumina. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina está ligado a uma citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de albumina. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina é ligado a uma citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um ligante. Em algumas modalidades, um ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do polipeptídeo de albumina.

[349] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 171.

[350] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina é uma variante da albumina que consiste em um fragmento de HSA (opcionalmente com uma ou mais modificações de aminoácidos). Em algumas modalidades, o fragmento de HSA é um fragmento de HSA de tipo selvagem. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende HSA domínio 1 (resíduos de aminoácidos 1-194 da SEQ ID NO: 171), HSA domínio 2 (resíduos de aminoácidos 195-387 da SEQ ID NO: 171), HSA domínio 3 (aminoácido resíduos 388-585), domínios HSA 1 e 2, domínios HSA 2 e 3, domínios HSA 1 e 3 ou duas cópias do domínio HSA 3. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina consiste no domínio HSA 1 (resíduos de aminoácidos 1- 194 da SEQ ID NO: 171), domínio HSA 2 (resíduos de aminoácidos 195-387 da SEQ ID NO: 171), domínio HSA 3 (resíduos de aminoácidos 388-585), domínios HSA 1 e 2,

domínios HSA 2 e 3, Domínios HSA 1 e 3, ou duas cópias do domínio HSA 3.

[351] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende os resíduos de aminoácidos 1-194 da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende os resíduos de aminoácidos 195-387 da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende os resíduos de aminoácidos 388-585 da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende os resíduos de aminoácidos 1-387 da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende os resíduos de aminoácidos 195-585 da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende os resíduos de aminoácidos 1-105 da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende os resíduos de aminoácidos 120-194 da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende os resíduos de aminoácidos 195-291 da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende os resíduos de aminoácidos 316-387 da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende os resíduos de aminoácidos 388-491 da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende os resíduos de aminoácidos 512-585 da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende os resíduos de aminoácidos 1-194 e 388-585 da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende duas cópias de resíduos de aminoácidos 388-585 da SEQ ID NO: 171.

[352] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais modificações de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das modalidades do polipeptídeo de albumina aqui descrito. Em algumas

modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende uma sequência de aminoácidos que compreende uma ou mais modificações de aminoácidos que aumentam a meia-vida do polipeptídeo de albumina no soro. Modificações de aminoácidos exemplificativos que aumentam a meia-vida do polipeptídeo de albumina no soro incluem substituições de aminoácidos feitas em E492, N503, D550 e/ou K573 de HSA. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende uma ou mais modificações de aminoácidos que aumentam a afinidade do polipeptídeo de albumina para o receptor FcRn. Modificações de aminoácidos exemplificativas que aumentam a afinidade do polipeptídeo de albumina para o receptor FcRn incluem V418M, T420A, E505G e V547A. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais modificações de aminoácidos na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de albumina compreende uma sequência de aminoácidos produzida por uma ou mais modificações de aminoácidos na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 171. Em algumas modalidades, uma ou mais modificações de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer um dos polipeptídeos de albumina aqui descritos são selecionadas do grupo que consiste em Q417A, H440Q, H464Q, A490D, E492G/T/P/H, V493P/L, D494N/Q/A/E/P, E495Q/A, T496A, P499A, K500E/G/D/A/S/C/P/H/F/N/W/T/M/Y/V/Q/L/I/R, E501A/P/Q, N503K/D/H, A504E, E505K/D, T506F/S, H510Q, H535Q, K536A, P537A, K538A/H, T540S, K541A/D/G/N/E, E542P/D, D550N, K573Y/W/P/H/F/V/I/T/N/S/G/M/C/A/E/Q/R/L/D, K574N, Q580K, L575F, A577T/E, A578R/S, S579C/T, Q580K, A581D, A582T e G584A. Em algumas modalidades, a uma ou mais modificações de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer um dos polipeptídeos de albumina aqui descritos é/são selecionados do grupo que consiste em V418M, T420A, E505G e V547A.

3. PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO

[353] Estratégias adicionais para estender a meia-vida de citocinas mascaradas no soro incluem ligar a citocina mascarada a certas proteínas de ligação, como proteínas de ligação à albumina ou proteínas de ligação a IgG. As proteínas de ligação podem ser qualquer proteína que se liga a uma proteína do soro com uma meia-vida prolongada, como albumina ou IgG. Albumina e IgG são polipeptídeos conhecidos por terem meia-vida longa no soro. Uma vez que as proteínas de ligação à albumina se ligam ou de outra forma se associam à albumina no soro, as citocinas mascaradas que estão ligadas a uma proteína de ligação à albumina podem exibir uma meia-vida prolongada no soro. Da mesma forma, uma vez que as proteínas de ligação a IgG se ligam ou de outra forma se associam a IgG no soro, as citocinas mascaradas que estão ligadas a uma proteína de ligação a IgG podem exibir uma meia-vida prolongada no soro.

[354] Proteínas de ligação à albumina e métodos pelos quais elas estão ligadas a proteínas de interesse são descritos, por exemplo, em WO 1991/01743, WO 2001/45746, WO 2002/076489, WO 2004/041865 ou US20070269422A1, cujo conteúdo está aqui incorporado a título de referência.

[355] Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida compreende uma proteína de ligação à albumina. A proteína de ligação à albumina pode ser qualquer uma das proteínas de ligação à albumina descritas, por exemplo, em WO1991/01743, WO2001/45746, WO2002/076489, WO2004/041865, US20070269422A1; US20160152686A1; Dennis et al. (2002), JBC 277 (38): 35035-35043.

[356] Em algumas modalidades da citocina mascarada, o domínio de extensão de meia-vida compreende uma proteína de ligação à albumina. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende mais de uma proteína de ligação à albumina, cada uma das quais pode ser qualquer uma das proteínas

de ligação à albumina aqui descritas. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, cada um dos quais compreende uma proteína de ligação à albumina. Entende-se que a referência a “uma proteína de ligação à albumina” ou “a proteína de ligação à albumina” pode se referir à proteína de ligação à albumina do domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um único domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir à proteína de ligação à albumina do primeiro domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir à proteína de ligação à albumina do segundo domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir à proteína de ligação à albumina do primeiro domínio de extensão de meia-vida e à proteína de ligação à albumina do segundo domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida.

[357] Em algumas modalidades, a proteína de ligação à albumina compreende um domínio de ligação à albumina (ABD) da proteína G estreptocócica (SPG). *Consultar, por exemplo*, Nygren et al. J. Mol. Reconhecer. (1988) 1 (2): 69-74. Em algumas modalidades, a proteína de ligação à albumina compreende um ABD da cepa SPG G148. Em algumas modalidades, a proteína de ligação à albumina compreende o domínio de ligação à albumina C-terminal 3 (ABD3) da cepa SPG G148. *Consultar, por exemplo*, Nilvebrant e Hober (2013), Comput. Struct. Biotechol. J., 6: e201303009. Em algumas modalidades, a proteína de ligação à albumina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 172. Em algumas modalidades, a proteína de ligação à albumina

compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 172.

[358] Em algumas modalidades, a proteína de ligação à albumina compreende um peptídeo natural ou sintético. Em algumas modalidades, a proteína de ligação à albumina compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 173 ou 174. Em algumas modalidades, a proteína de ligação à albumina compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 173 ou 174.

[359] Em algumas modalidades, um domínio de ligação à albumina compreende uma sequência de aminoácidos produzida pela introdução de uma ou mais modificações na sequência de aminoácidos do domínio de ligação à albumina, tal como pela introdução de uma ou mais substituições, adições ou deleções de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 172-174.

[360] Em algumas modalidades, a proteína de ligação à albumina é um anticorpo de domínio único ou fragmento do mesmo, tal como um nanocorpo, que se liga a ou de outra forma se associa com a albumina. *Consultar, por exemplo*, WO 2004041865A2 e US20070269422A1, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência. Em algumas modalidades, o anticorpo de domínio único ou fragmento do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 252-259. Em algumas modalidades, o anticorpo de domínio único ou fragmento do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos polipeptídeo tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 252-259.

[361] Em algumas modalidades, a proteína de ligação à albumina está ligada a uma porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da proteína de ligação à albumina. Em algumas modalidades, a proteína de ligação à albumina é ligada a uma porção química de mascaramento por meio de um ligante. Em algumas modalidades, um ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da proteína de ligação à albumina. Em algumas modalidades, um domínio espaçador N-terminal ou um domínio espaçador C-terminal do ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do domínio de ligação à albumina. Em algumas modalidades, um peptídeo clivável do ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do domínio de ligação à albumina. Em algumas modalidades, a proteína de ligação à albumina é ligada a uma citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, uma citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da proteína de ligação à albumina. Em algumas modalidades, a proteína de ligação à albumina é ligada a uma citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um ligante. Em algumas modalidades, um ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da proteína de ligação à albumina.

[362] Outro exemplo de uma proteína de ligação é uma proteína de ligação a IgG. Proteínas de ligação a IgG foram relatadas. Para uma visão geral das proteínas de ligação a IgG, incluindo proteínas de ligação a IgG específicas e suas aplicações, *consulte, por exemplo*, Choe et al. (2016) Materiais 9 (12): 994, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência.

[363] Em algumas modalidades da citocina mascarada, o domínio de extensão de meia-vida compreende uma proteína de ligação à IgG. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende mais de uma proteína

de ligação à IgG, cada uma das quais pode ser qualquer uma das proteínas de ligação à IgG descritas no presente documento. Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, cada um dos quais compreende uma proteína de ligação à IgG. Entende-se que a referência a “uma proteína de ligação à IgG” ou “a proteína de ligação à IgG” pode se referir à proteína de ligação à IgG do domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um único domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir à proteína de ligação à IgG do primeiro domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir à proteína de ligação à IgG do segundo domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, ou pode se referir à proteína de ligação à IgG do primeiro domínio de extensão de meia-vida e à proteína de ligação à IgG do segundo domínio de extensão de meia-vida em uma citocina mascarada que compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida.

[364] Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida compreende uma proteína de ligação à IgG. A proteína de ligação a IgG pode ser qualquer proteína de ligação a IgG. A proteína de ligação a IgG pode ser qualquer proteína de ligação a IgG descrita, *por exemplo*, em Choe et al. (2016) Materiais 9 (12): 994; US20140046037A1. Por exemplo, foi demonstrado que uma variedade de proteínas bacterianas se liga a IgGs de mamíferos, incluindo as proteínas A, G, L e Z e proteínas de fusão das proteínas LG e LA. *Consultar*, *por exemplo*, Choe et al. (2016) Materiais 9 (12): 994. Em algumas modalidades, a proteína de ligação a IgG é uma proteína de proteína A estafilocócica (SpA) da bactéria *Staphylococcus aureus*, ou fragmento ou

variante da mesma. Em algumas modalidades, o domínio de ligação a IgG é um domínio de ligação a IgG de SpA, ou um fragmento ou variante do mesmo. Em algumas modalidades, o domínio de ligação a IgG é um ou mais dos domínios de ligação a SpA IgG E, D, A, B, C e Z, ou fragmentos ou variantes dos mesmos.

[365] Em algumas modalidades, o domínio de ligação a IgG compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 175-186. Em algumas modalidades, a proteína de ligação à IgG compreende uma sequência de aminoácidos tendo cerca de ou pelo menos cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos das SEQ ID NOs: 175-186.

[366] Em algumas modalidades, um domínio de ligação à IgG compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais modificações na sequência de aminoácidos do domínio de ligação à IgG, tal como introduzindo-se uma ou mais substituições, adições ou deleções de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 175-186.

[367] Em algumas modalidades, a proteína de ligação à IgG é ligada a uma porção química de mascaramento. Em algumas modalidades, uma porção química de mascaramento é ligada ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da proteína de ligação à IgG. Em algumas modalidades, a proteína de ligação à IgG é ligada a uma porção química de mascaramento por meio de um ligante. Em algumas modalidades, um ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da proteína de ligação à IgG. Em algumas modalidades, um domínio espaçador N-terminal ou um domínio espaçador C-terminal do ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do domínio de ligação à IgG. Em algumas modalidades, um peptídeo clivável do ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi do domínio de ligação à IgG. Em algumas modalidades,

a proteína de ligação à IgG está ligada a uma citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, um domínio de extensão de meia-vida está ligado ao terminal amino ou terminal carbóxi da citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, a proteína de ligação à IgG é ligada a uma citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um ligante. Em algumas modalidades, um ligante é ligado ao terminal amino ou ao terminal carbóxi da proteína de ligação à IgG.

4. ANTICORPOS DERIVADOS

[368] As citocinas mascaradas aqui descritas podem, alternativamente, ser ligadas a vários derivados de anticorpos, incluindo, mas não se limitando a, um scFv, um scFc, um domínio variável duplo (DVD) e derivados de anticorpos com base na abordagem CrossMab. *Consultar, por exemplo*, Klein et al. (2012), MAbs, 4 (6): 653-663; US20070071675A1. Os derivados de anticorpos incluem derivados de anticorpos geneticamente modificados como anticorpos biespecíficos ou fragmentos dos mesmos. Desse modo, em algumas modalidades, um domínio de extensão de meia-vida pode compreender qualquer derivado de anticorpo, variante ou produto de fusão do mesmo, incluindo, mas não se limitando a um scFv, um scFc, um domínio variável duplo (DVD), derivados de anticorpo com base em a abordagem CrossMab e anticorpos biespecíficos ou seus fragmentos.

5. SEQUÊNCIAS DE POLIAMINOÁCIDO

[369] Uma estratégia adicional para estender a meia-vida de citocinas mascaradas no soro é ligar a citocina mascarada a uma sequência de poliaminoácido. Desse modo, em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida compreende uma sequência de poliaminoácido. A sequência de poliaminoácido pode ser qualquer sequência de poliaminoácido capaz de estender a meia-vida da citocina mascarada no soro quando ela está ligada à citocina mascarada. Exemplos de sequências de poliaminoácidos incluem

polipeptídeos PAS e polipeptídeos XTEN.

[370] Em algumas modalidades, a sequência de poliaminoácido é uma cadeia polipeptídica que compreende os pequenos resíduos de aminoácidos prolina, alanina e, opcionalmente, serina (polipeptídeo PAS). As sequências PAS são polímeros hidrofílicos e não carregados que possuem propriedades biofísicas semelhantes ao polietilenoglicol (PEG), que é comumente ligado a proteínas terapêuticas como uma estratégia para estender a meia-vida da proteína terapêutica *in vivo*. *Consultar*, por exemplo, Schlapschy et al. (2013) Protein Eng. Des. Sel., 26 (8): 489-501; WO2008155134A1; WO2011144756A1; WO2016130451A1, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência. Foi observado que a ligação de um polipeptídeo PAS a uma proteína terapêutica aumenta a estabilidade *in vivo* e/ou *in vitro* em comparação com a proteína terapêutica em seu estado nativo sem o polipeptídeo PAS ligado. Em algumas modalidades, o polipeptídeo PAS assume uma conformação de bobina aleatória. Em algumas modalidades, o polipeptídeo PAS forma um domínio de conformação de bobina aleatória.

[371] Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo PAS que compreende os resíduos de aminoácidos prolina e alanina. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo PAS que compreende os resíduos de aminoácidos prolina, alanina e serina. Em algumas modalidades, o polipeptídeo PAS compreende pelo menos 25 resíduos de aminoácidos, pelo menos 50 resíduos de aminoácidos, pelo menos 100 resíduos de aminoácidos, pelo menos 150 resíduos de aminoácidos, pelo menos 200 resíduos de aminoácidos, pelo menos 250 resíduos de aminoácidos, pelo menos 300 resíduos de aminoácidos, pelo menos 400 resíduos de aminoácidos, pelo menos 500 resíduos de aminoácidos, pelo menos 600 resíduos de aminoácidos, pelo menos 700 resíduos de aminoácidos, pelo menos 800 resíduos de aminoácidos, pelo menos

900 resíduos de aminoácidos, em pelo menos 1000 resíduos de aminoácidos, pelo menos 1100 resíduos de aminoácidos, pelo menos 1200 resíduos de aminoácidos, pelo menos 1300 resíduos de aminoácidos, pelo menos 1500 resíduos de aminoácidos, pelo menos 2000 resíduos de aminoácidos, pelo menos 2500 resíduos de aminoácidos, ou pelo menos pelo menos 3000 resíduos de aminoácidos. Em algumas modalidades, o polipeptídeo PAS compreende pelo menos 25 resíduos de aminoácidos, pelo menos 50 resíduos de aminoácidos, pelo menos 100 resíduos de aminoácidos, pelo menos 150 resíduos de aminoácidos, pelo menos 200 resíduos de aminoácidos, pelo menos 250 resíduos de aminoácidos, pelo menos 300 resíduos de aminoácidos, pelo menos 400 resíduos de aminoácidos, pelo menos 500 resíduos de aminoácidos, pelo menos 600 resíduos de aminoácidos, pelo menos 700 resíduos de aminoácidos, pelo menos 800 resíduos de aminoácidos, pelo menos 900 resíduos de aminoácidos, pelo menos 1000 resíduos de aminoácidos, pelo menos 1100 resíduos de aminoácidos, pelo menos 1200 resíduos de aminoácidos, pelo menos 1300 resíduos de aminoácidos, pelo menos 1500 resíduos de aminoácidos, pelo menos 2000 resíduos de aminoácidos, pelo menos 2500) resíduos de aminoácidos, ou pelo menos 3000 resíduos de aminoácidos, em que cada resíduo de aminoácido é uma prolina ou uma alanina. Em algumas modalidades, o polipeptídeo PAS compreende pelo menos 25 resíduos de aminoácidos, pelo menos 50 resíduos de aminoácidos, pelo menos 100 resíduos de aminoácidos, pelo menos 150 resíduos de aminoácidos, pelo menos 200 resíduos de aminoácidos, pelo menos 250 resíduos de aminoácidos, pelo menos 300 resíduos de aminoácidos, pelo menos 400 resíduos de aminoácidos, pelo menos 500 resíduos de aminoácidos, pelo menos 600 resíduos de aminoácidos, pelo menos 700 resíduos de aminoácidos, pelo menos 800 resíduos de aminoácidos, pelo menos 900 resíduos de aminoácidos, pelo menos 1000 resíduos de aminoácidos, pelo menos 1100 resíduos de

aminoácidos, pelo menos 1200 resíduos de aminoácidos, pelo menos 1300 resíduos de aminoácidos, pelo menos 1500 resíduos de aminoácidos, pelo menos 2000 resíduos de aminoácidos, pelo menos 2500) resíduos de aminoácidos, ou pelo menos 3000 resíduos de aminoácidos, em que cada resíduo de aminoácido é um aminoácido selecionado do grupo que consiste em uma prolina, uma alanina e uma serina.

[372] Em algumas modalidades, a sequência de poliaminoácidos é um polipeptídeo recombinante estendido (polipeptídeo XTEN). XTEN são polipeptídeos de ocorrência não natural, substancialmente sequências não repetitivas, tendo um baixo grau de ou nenhuma estrutura, secundária ou terciária, sob condições fisiológicas. Os polipeptídeos XTEN tipicamente têm de cerca de 36 a cerca de 3000 resíduos de aminoácidos, dos quais a maioria ou a totalidade são pequenos aminoácidos hidrofílicos (por exemplo, arginina, lisina, treonina, alanina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, serina e glicina). As propriedades físico-químicas, assim como a característica não estruturada de polipeptídeos XTEN, é o resultado, em parte, da composição dos aminoácidos total que é desproporcionalmente limitada a 4 a 6 tipos de aminoácidos hidrofílicos, à ligação dos aminoácidos em um projeto não repetitivo quantificável e ao comprimento do polipeptídeo XTEN. A ligação de um polipeptídeo XTEN a uma proteína terapêutica foi observada para melhorar a solubilidade e estabilidade, e para aumentar a meia-vida da proteína terapêutica. *Consultar, por exemplo*, Podust et al. (2016) J. Controlled Release, 240: 52-66; WO2013130683A2, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência.

[373] Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo XTEN que compreende uma sequência de aminoácidos composta por quatro, cinco ou seis tipos de resíduos de aminoácidos selecionados do grupo que consiste em glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) e prolina (P).

[374] Em algumas modalidades, o polipeptídeo XTEN compreende uma sequência de aminoácidos de cerca de 25 a cerca de 500 resíduos de aminoácidos, cerca de 200 a cerca de 1000 resíduos de aminoácidos, cerca de 500 a cerca de 1500 resíduos de aminoácidos, cerca de 1000 a cerca de 2000 resíduos de aminoácidos, ou cerca de 1500 a cerca de 3000 resíduos de aminoácidos. Em algumas modalidades, pelo menos cerca de 70%, 75%, 80% ou 85% da sequência de aminoácidos consiste em motivos de sequência não sobrepostos. Em algumas modalidade, cada um dos motivos tem 5 a 100 resíduos de aminoácidos, 5 a 50 resíduos de aminoácidos ou 9 a 36 resíduos de aminoácidos, e em que pelo menos 90%, pelo menos 91%, pelo menos 92%, pelo menos 93%, pelo menos 94%, pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98%, pelo menos 99% ou 100% de cada um dos motivos consiste em quatro, cinco ou seis tipos de resíduos de aminoácidos selecionados do grupo que consiste em glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) e prolina (P). Em algumas modalidades, o teor de qualquer tipo de aminoácido no polipeptídeo XTEN de comprimento total não excede cerca de 40%, cerca de 35%, cerca de 30%, cerca de 25%, cerca de 15%, cerca de 10% ou cerca de 8%.

[375] Em algumas modalidade, o polipeptídeo XTEN compreende uma sequência de aminoácidos de cerca de 25 a cerca de 500 resíduos de aminoácidos, cerca de 200 a cerca de 1000 resíduos de aminoácidos, cerca de 500 a cerca de 1500 resíduos de aminoácidos, cerca de 1000 a cerca de 2000 resíduos de aminoácidos ou cerca de 1500 a cerca de 3000 resíduos de aminoácidos, em que pelo menos cerca de 80% da sequência de aminoácidos consiste em motivos de sequência não sobrepostos em que cada um dos motivos tem 9 a 36 resíduos de aminoácidos e em que pelo menos 90%, pelo menos 91%, pelo menos 92%, pelo menos 93%, pelo menos 94%, pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98%, pelo menos 99% ou

100% de cada um dos motivos consiste em quatro, cinco ou seis tipos de resíduos de aminoácidos selecionados do grupo que consiste em glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) e prolina (P), e em que o teor de qualquer um dos tipos de aminoácidos no polipeptídeo XTEN de comprimento total não excede cerca de 40%, cerca de 35%, cerca de 30%, cerca de 25%, cerca de 15%, cerca de 10% ou cerca de 8%.

6. PEGILAÇÃO E GLICOSILAÇÃO

[376] Estratégias adicionais para estender a meia-vida das citocinas mascaradas fornecidas neste documento incluem PEGilção e a engenharia de sítios de glicosilação adicionais. Cada uma dessas estratégias é discutida em mais detalhes abaixo.

[377] "PEGilção" refere-se a um processo de fixação covalente ou não covalente ou amalgamação de cadeias de polímero de polietilenoglicol (PEG) a moléculas e macroestruturas, tais como um fármaco, proteína terapêutica, polipeptídeo, anticorpo, fragmento de anticorpo, derivado de anticorpo ou qualquer das citocinas mascaradas ou seus componentes fornecidos neste documento (por exemplo, o domínio de extensão de meia-vida de uma citocina mascarada e/ou a citocina ou fragmento funcional da mesma da citocina mascarada). Os benefícios da PEGilção incluem, por exemplo, (1) meias-vidas circulantes marcadamente melhoradas *in vivo* devido à evasão da depuração renal como resultado do polímero aumentando o tamanho aparente da molécula para acima do limite de filtração glomerular, e/ou através da evasão dos mecanismos de depuração celular, (2) antigenicidade e imunogenicidade reduzida da molécula à qual o PEG está ligado, (3) farmacocinética aprimorada, (4) solubilidade aprimorada, (5) opções de formulação e dosagem aprimoradas, (6) biodisponibilidade aprimorada via perdas reduzidas em sítios de injeção subcutânea, (7) estabilidade térmica e mecânica melhorada da molécula PEGilda.

[378] Os métodos para a pegilação de várias moléculas e macroestruturas são bem conhecidos na técnica. *Consultar, por exemplo*, US20140256636A1; Fee e Damodaran (2010) European Pharmaceutical Review, 15 (1): 18-26; Chapman et al. (1999) Nature Biotechnol., 17: 780-783; Yang et al. (2003), Protein Eng., 16 (10): 761-770; Chapman, Adv. Drug. Deliv. Rev. (2002), 54(4): 531-545, cujo conteúdo integral é incorporado por referência neste documento.

[379] Em algumas modalidades, a citocina mascarada de qualquer uma das modalidades aqui é PEGilda. Por exemplo, em algumas modalidades, isso é conseguido funcionalizando PEG com reagentes específicos de grupo de modo que a conjugação de PEG com a proteína (por exemplo, um domínio de extensão de meia-vida, ou uma citocina ou fragmento funcional desta) pode ser direcionada para os grupos de cadeia lateral específicos da proteína, tais como grupos amino, carboxila, sulfidrila ou guanidina. Em algumas modalidades, os resíduos de cisteína (C) são introduzidos por substituição de aminoácidos na proteína (por exemplo, um domínio de extensão de meia-vida ou uma citocina ou fragmento funcional da mesma) de uma maneira específica do sítio. Os grupos tiol dos resíduos de cisteína introduzidos recentemente podem então ser direcionados para PEGilção usando reagentes de PEG baseados na química de malemida. A substituição de serina (S) ou treonina (T) por cisteína tem a vantagem de que a carga líquida da proteína modificada não é alterada como resultado da PEGilção. Desse modo, em algumas modalidades, um componente da citocina mascarada, tal como qualquer uma das citocinas ou fragmentos funcionais das mesmas e/ou qualquer um dos domínios de extensão de meia-vida, pode ser modificado, ou ainda modificado, pela introdução de resíduos de cisteína para PEGilção.

[380] "Glicosilação" refere-se à adição de sacarídeos ou grupos glicosil a um polipeptídeo. A glicosilação de polipeptídeos é tipicamente ligada a

N ou ligada a O. Ligada a N se refere à ligação da porção química de carboidrato a uma cadeia lateral de um resíduo de asparagina. As sequências de tripeptídeo asparagina-X-serina e asparagina-X-treonina, onde X é qualquer aminoácido exceto prolina, são as sequências de reconhecimento para anexação enzimática da porção química do carboidrato à cadeia lateral de asparagina. Assim, a presença de qualquer uma dessas sequências tripeptídicas em um polipeptídeo cria um sítio de glicosilação em potencial. A glicosilação de ligação a O se refere à ligação de um dos açúcares (por exemplo, N-acetilgalactosamina, galactose ou xilose) a um hidroxiaminoácido, mais comumente serina ou treonina, embora 5-hidroxiprolina ou 5-hidroxilisina também possam ser usadas.

[381] Foi demonstrado que a glicosilação de ocorrência natural aumenta a estabilidade molecular das proteínas. *Consultar, por exemplo*, Sola et al. (2007), Cell. Mol. Life Sci., 64 (16): 2133-2152. Também foi demonstrado que a engenharia de sítios de glicosilação adicionais pode estabilizar uma variedade de proteínas terapêuticas contra a maioria das principais instabilidades físico-químicas. *Consultar, por exemplo*, Sola e Griebenow (2009), J. Pharm. Sci., 98 (4): 1223-1245. Entre as instabilidades de proteínas farmaceuticamente relevantes que mostraram ser melhoradas pela glicosilação estão, por exemplo, a oxidação; reticulação; desnaturação/desdobramento induzida por pH, químico, térmico e congelamento; precipitação; ativação cinética; e agregação. *Id.*

[382] A adição de sítios de glicosilação à citocina mascarada é convenientemente realizada alterando a sequência de aminoácidos de modo que uma ou mais das sequências tripeptídicas descritas acima (para sítios de glicosilação ligada a N) sejam criadas na sequência de aminoácidos da citocina mascarada (por exemplo, na sequência de aminoácidos do domínio de extensão de meia-vida e/ou a citocina ou fragmento funcional desta). A alteração também pode ser feita pela adição ou substituição de um ou mais resíduos de serina ou

treonina na sequência de aminoácidos da citocina mascarada (por exemplo, na sequência de aminoácidos do domínio de extensão de meia-vida e/ou o citocina ou fragmento funcional da mesma) (para sítios de glicosilação ligada a O).

[383] Em algumas modalidades, a citocina mascarada de qualquer uma das modalidades aqui é modificada, ou é ainda modificada, alterando a sequência de aminoácidos da citocina mascarada (por exemplo, a sequência de aminoácidos do domínio de extensão de meia-vida e/ou a citocina ou fragmento funcional da mesma) de modo que uma ou mais sequências tripeptídicas NXS e/ou NXT adicionais sejam introduzidas na sequência de aminoácidos da citocina mascarada ou componente da mesma (para a adição de um ou mais sítios de glicosilação ligada a N). Em algumas modalidades, a citocina mascarada de qualquer uma das modalidades no presente documento é modificada, ou é ainda modificada, alterando-se a sequência de aminoácidos da citocina mascarada ou componente da mesma (por exemplo, a sequência de aminoácidos do domínio de extensão de meia-vida e/ou a citocina ou fragmento funcional da mesma) de modo que um ou mais resíduos de serina ou treonina sejam introduzidos na sequência de aminoácidos da citocina mascarada ou componente da mesma (para a adição de um ou mais sítios de glicosilação ligada a O). Em algumas modalidades, a alteração da sequência de aminoácidos para a adição de um ou mais sítios de glicosilação ligada a N e/ou para a adição de um ou mais sítios de glicosilação ligada a O é realizada pela adição de um ou mais aminoácidos na sequência de aminoácidos da citocina mascarada ou componente da mesma. Em algumas modalidades, a alteração da sequência de aminoácidos para a adição de um ou mais sítios de glicosilação ligada a N e/ou para a adição de um ou mais sítios de glicosilação ligada a O é realizada pela substituição de um ou mais aminoácidos na sequência de aminoácidos da citocina mascarada ou componente da mesma. Em algumas modalidades, a alteração da sequência de aminoácidos para a adição de um ou mais sítios de

glicosilação ligada a N e/ou para a adição de um ou mais sítios de glicosilação ligada a O é realizada pela adição de um ou mais aminoácidos na sequência de aminoácidos e pela substituição de um ou mais aminoácidos na sequência de aminoácidos da citocina mascarada ou componente da mesma.

7. MODIFICAÇÕES DE HETERODIMERIZAÇÃO

[384] Os domínios de extensão de meia-vida aqui descritos podem incluir uma ou mais modificações que promovem a heterodimerização de dois domínios de extensão de meia-vida diferentes. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, é desejável promover a heterodimerização do primeiro e segundo domínios de extensão de meia-vida de modo que a produção da citocina mascarada em sua forma heterodimérica correta seja produzida eficientemente. Desse modo, uma ou mais modificações de aminoácidos podem ser feitas no primeiro domínio de extensão de meia-vida e uma ou mais modificações de aminoácidos podem ser feitas no segundo domínio de extensão de meia-vida usando qualquer estratégia disponível na técnica, incluindo qualquer estratégia como descrito em Klein et al. (2012), MAbs, 4 (6): 653-663. Modificações exemplificativas são descritas com mais detalhes abaixo.

A. ABORDAGEM KNOBS-IN-HOLES

[385] Uma estratégia para promover a heterodimerização de dois domínios de extensão de meia-vida diferentes é uma abordagem denominada “knobs-into-holes”.

[386] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, cada um dos quais compreende um domínio CH3. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida compreendendo um domínio CH3 é um polipeptídeo de cadeia pesada ou um fragmento do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo).

Os domínios CH3 dos dois domínios de extensão de meia-vida podem ser alterados pela tecnologia “Knobs-into-Holes”, que é descrita em detalhes com vários exemplos, *por exemplo*, WO 1996/027011; Ridgway, JB et al., Protein Eng. (1996) 9 (7): 617-621; Merchant, AM, et al., Nat. Biotechnol. (1998) 16 (7): 677-681. *Consultar também* Klein et al. (2012), MAbs, 4 (6): 653-663. Usando o método knob-into-holes, as superfícies de interação dos dois domínios CH3 são alteradas para aumentar a heterodimerização dos dois domínios de extensão de meia-vida contendo os dois domínios CH3 alterados. Isso ocorre ao introduzir um resíduo volumoso no domínio CH3 de um dos domínios de extensão de meia-vida, que atua como o "knob". Então, para acomodar o resíduo volumoso, um “hole” é formado no outro domínio de extensão de meia-vida que pode acomodar o knob. Qualquer um dos domínios alterados do CH3 pode ser o "knob", enquanto o outro pode ser o "hole". A introdução de uma ponte dissulfeto estabiliza ainda mais os heterodímeros (Merchant, AM, et al., Nat. Biotechnol. (1998) 16 (7); Atwell, S., et al., J. Mol. Biol. (1997) 270 (1): 26-35), bem como aumenta o rendimento.

[387] Foi relatado que rendimentos de heterodimerização acima de 97% podem ser alcançados pela introdução das mutações S354C e T366W em uma cadeia pesada para criar o "knob" e pela introdução das mutações Y349C, T366S, L368A e Y407V em uma cadeia pesada para criar o “hole” (numeração dos resíduos de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat). Carter et al. (2001), J. Immunol. Methods, 248: 7-15; Klein et al. (2012), MAbs, 4 (6): 653-663.

[388] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou porção do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo) que compreende uma ou mais mutações de aminoácidos

que criam um "knob", e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou porção do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo) que compreende uma ou mais mutações de aminoácidos que criam um "hole. ” Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou porção do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo) que compreende uma ou mais mutações de aminoácidos que criam um “hole” e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou porção do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo) que compreende uma ou mais mutações de aminoácidos que criam um “knob”. Métodos para introduzir um hole ou knob em um polipeptídeo de cadeia pesada ou porção do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo) são conhecidos na técnica, por exemplo, em WO 1996/027011; Ridgway, JB et al., Protein Eng. (1996) 9 (7): 617-621; Merchant, AM, et al., Nat. Biotechnol. (1998) 16 (7): 677-681; Klein et al. (2012), MAbs, 4 (6): 653-663.

[389] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou porção do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo) que compreende as mutações de aminoácidos S354C e T366W (numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat), e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou porção do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo) que compreende as mutações de aminoácidos Y349C, T366S, L368A e Y407V (numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat). Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de

extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou porção do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo) que compreende as mutações de aminoácidos Y349C, T366S, L368A e Y407V (numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat), e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou porção do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo) que compreende as mutações de aminoácidos S354C e T366W (numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat). Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em

algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um domínio Fc ou fragmento do mesmo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155.

[390] Exemplos adicionais de substituições que podem ser feitas para formar botões e holes incluem aqueles descritos em US20140302037A1, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência. Por exemplo, em algumas modalidades, qualquer uma das seguintes substituições de aminoácidos pode ser feita em um primeiro domínio de extensão de meia-vida ("primeiro domínio") e um segundo domínio de extensão de meia-vida emparelhado ("segundo domínio") em que cada um contém um domínio Fc: (a) Y407T no primeiro domínio e T366Y no segundo domínio; (b) Y407A no primeiro domínio e T366W no segundo domínio; (c) F405A no primeiro domínio e T394W no segundo domínio; (d) F405W no primeiro domínio e T394S no segundo domínio; (e)

Y407T no primeiro domínio e T366Y no segundo domínio; (f) T366Y e F405A no primeiro domínio e T394W e Y407T no segundo domínio; (g) T366W e F405W no primeiro domínio e T394S e Y407A no segundo domínio; (h) F405W e Y407A no primeiro domínio e T366W e T394S no segundo domínio; ou (i) T366W no primeiro domínio e T366S, L368A e Y407V no segundo domínio, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat.

[391] Em algumas modalidades, qualquer uma das seguintes substituições de aminoácidos pode ser feita em um primeiro domínio de extensão de meia-vida (“primeiro domínio”) e um segundo domínio de extensão de meia-vida emparelhado (“segundo domínio”) em que cada um contém um domínio Fc: (a) Y407T no segundo domínio e T366Y no primeiro domínio; (b) Y407A no segundo domínio e T366W no primeiro domínio; (c) F405A no segundo domínio e T394W no primeiro domínio; (d) F405W no segundo domínio e T394S no primeiro domínio; (e) Y407T no segundo domínio e T366Y no primeiro domínio; (f) T366Y e F405A no segundo domínio e T394W e Y407T no primeiro domínio; (g) T366W e F405W no segundo domínio e T394S e Y407A no primeiro domínio; (h) F405W e Y407A no segundo domínio e T366W e T394S no primeiro domínio; ou (i) T366W no segundo domínio e T366S, L368A e Y407V no primeiro domínio, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat.

[392] Em modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida em que cada um compreende um domínio Fc, qualquer uma das alterações de heterodimerização aqui descritas pode ser usada nos domínios Fc para promover a heterodimerização de qualquer uma das citocinas mascaradas aqui descritas. Por exemplo, qualquer uma das alterações de heterodimerização descritas no presente documento, incluindo combinações das mesmas, pode ser usada para alterar uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 154-156, 158, 168, 169, 265, 616, 619, 622, 625, 721,

772-774, 793 e 796.

B. INTERAÇÕES IÔNICAS/ELETROSTÁTICAS

[393] Outra estratégia para promover a heterodimerização de dois domínios de extensão de meia-vida diferentes é estabilizar as interações iônicas que favorecem a heterodimerização por meio da alteração de resíduos carregados.

[394] Em algumas modalidades, a citocina mascarada compreende um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, cada um dos quais compreende um domínio CH3. Em algumas modalidades, o domínio de extensão de meia-vida que compreende um domínio CH3 é um polipeptídeo de cadeia pesada ou um fragmento do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo). Foi observado que alterar as polaridades de carga entre dois domínios Fc diferentes pode resultar em interações iônicas de modo que a heterodimerização é favorecida enquanto a homodimerização é suprimida. *Consultar, por exemplo*, WO 2006/106905A1; Gunasekaran et al. (2010) 285 (25): 19637-19646. Por exemplo, foi observado que pares E356 carregados negativamente de um domínio Fc pares com K439 carregado positivamente de outro domínio Fc, E357, E357 e D399 carregados negativamente de um primeiro domínio Fc pares com K439, K370 e K409 carregado positivamente, respectivamente, de um segundo domínio Fc. *Consultar* WO 2006/106905A1; Gunasekaran et al. (2010) 285(25): 19637-19646. Desse modo, ao introduzir pelo menos duas das mutações de E356K, E357K e D399K em um primeiro domínio Fc e as mutações K370E, K409D e K439E em um segundo domínio Fc, a heterodimerização eficiente pode ser alcançada ao suprimir a formação de homodímero. *Eu iria.* A heterodimerização eficiente foi alcançada pela introdução de mutações K392D e K409D em uma primeira cadeia Fc e pela introdução de mutações D399K e E356K em uma segunda cadeia Fc. Gunasekaran et al. (2010) 285 (25): 19637-

19646.

[395] Exemplos adicionais de substituições que podem ser feitas em pares carregados de aminoácidos incluem aqueles descritos no documento US20140302037A1, cujos conteúdos são incorporados ao presente documento a título de referência. Por exemplo, em algumas modalidades, qualquer uma das seguintes substituições de aminoácidos pode ser feita em um primeiro domínio de extensão de meia-vida ("primeiro domínio") e um segundo domínio de extensão de meia-vida emparelhado ("segundo domínio") em que cada um contém um domínio Fc: (a) K409E no primeiro domínio e D399K no segundo domínio; (b) K409E no primeiro domínio e D399R no segundo domínio; (c) K409D no primeiro domínio e D399K no segundo domínio; (d) K409D no primeiro domínio e D399R no segundo domínio; (e) K392E no primeiro domínio e D399R no segundo domínio; (f) K392E no primeiro domínio e D399K no segundo domínio; (g) K392D no primeiro domínio e D399R no segundo domínio; (h) K392D no primeiro domínio e D399K no segundo domínio; (i) K409D e K360D no primeiro domínio e D399K e E356K no segundo domínio; (j) K409D e K370D no primeiro domínio e D399K e E357K no segundo domínio; (k) K409D e K392D no primeiro domínio e D399K, E356K e E357K no segundo domínio; (l) K409D e K392D no primeiro domínio e D399K no segundo domínio; (m) K409D e K392D no primeiro domínio e D399K e E356K no segundo domínio; (n) K409D e K392D no primeiro domínio e D399K e E357K no segundo domínio; (o) K409D e K370D no primeiro domínio e D399K e D357K no segundo domínio; (p) D399K no primeiro domínio e K409D e K360D no segundo domínio; e/ou (q) K409D e K439D no primeiro domínio e D399K e E356K no segundo domínio, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat.

[396] Em algumas modalidades, qualquer uma das seguintes substituições de aminoácidos pode ser feita em um primeiro domínio de extensão de meia-vida (“primeiro domínio”) e um segundo domínio de extensão de meia-

vida emparelhado (“segundo domínio”) em que cada um contém um domínio Fc: (a) K409E no segundo domínio e D399K no primeiro domínio; (b) K409E no segundo domínio e D399R no primeiro domínio; (c) K409D no segundo domínio e D399K no primeiro domínio; (d) K409D no segundo domínio e D399R no primeiro domínio; (e) K392E no segundo domínio e D399R no primeiro domínio; (f) K392E no segundo domínio e D399K no primeiro domínio; (g) K392D no segundo domínio e D399R no primeiro domínio; (h) K392D no segundo domínio e D399K no primeiro domínio; (i) K409D e K360D no segundo domínio e D399K e E356K no primeiro domínio; (j) K409D e K370D no segundo domínio e D399K e E357K no primeiro domínio; (k) K409D e K392D no segundo domínio e D399K, E356K, e E357K no primeiro domínio; (l) K409D e K392D no segundo domínio e D399K no primeiro domínio; (m) K409D e K392D no segundo domínio e D399K e E356K no primeiro domínio; (n) K409D e K392D no segundo domínio e D399K e E357K no primeiro domínio; (o) K409D e K370D no segundo domínio e D399K e D357K no primeiro domínio; (p) D399K no segundo domínio e K409D e K360D no primeiro domínio; e/ou (q) K409D e K439D no segundo domínio e D399K e E356K no primeiro domínio, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat.

[397] Em algumas modalidades, qualquer uma das seguintes substituições de aminoácidos pode ser feita em um primeiro domínio de extensão de meia-vida ("primeiro domínio") e um segundo domínio de extensão de meia-vida emparelhado ("segundo domínio"), cada um contendo um domínio Fc: (a) K409D ou K409E no primeiro domínio e D399K ou D399R no segundo domínio; (b) K392D ou K392E no primeiro domínio e D399K ou D399R no segundo domínio; (c) K439D ou K439E no primeiro domínio e E356K ou E356R no segundo domínio; e/ou (d) K370D ou K370E no primeiro domínio e E357K ou E357R no segundo domínio, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat.

[398] Em algumas modalidades, qualquer uma das seguintes substituições de aminoácidos pode ser feita em um primeiro domínio de extensão de meia-vida (“primeiro domínio”) e um segundo domínio de extensão de meia-vida emparelhado (“segundo domínio”) em que cada um contém um domínio Fc: (a) K409D ou K409E no segundo domínio e D399K ou D399R no primeiro domínio; (b) K392D ou K392E no segundo domínio e D399K ou D399R no primeiro domínio; (c) K439D ou K439E no segundo domínio e E356K ou E356R no primeiro domínio; e/ou (d) K370D ou K370E no segundo domínio e E357K ou E357R no primeiro domínio, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat.

[399] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida em que cada um compreende um domínio Fc, uma ou mais das seguintes substituições podem ser incluídas no primeiro domínio de extensão de meia-vida e na segunda metade -domínio de extensão de vida para estabilizar os heterodímeros: R355D, R355E, K360D e K360R.

[400] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou porção do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo) que compreende um ou mais mutações que promovem a estabilização de interações iônicas com o segundo domínio de extensão de meia-vida enquanto suprime a homodimerização, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende uma ou mais mutações que promovem a estabilização de interações iônicas com o primeiro domínio de extensão de meia-vida enquanto suprime a homodimerização.

[401] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-

vida, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou porção do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo) que compreende as mutações de aminoácidos K392D e K409D (numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat), e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou porção do mesmo (por exemplo, um domínio Fc ou fragmento do mesmo) que compreende as mutações de aminoácidos D399K e E356K (numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat).

[402] Em modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida em que cada um compreende um domínio Fc, qualquer uma das alterações de heterodimerização aqui descritas pode ser usada nos domínios Fc para promover a heterodimerização de qualquer uma das citocinas mascaradas aqui descritas. Por exemplo, qualquer uma das alterações de heterodimerização descritas no presente documento, incluindo combinações das mesmas, pode ser usada para alterar uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 154-156, 158, 168, 169, 265, 616, 619, 622, 625, 721, 772-774, 793 e 796.

C. ABORDAGENS ESTRUTURAIS E BASEADAS EM SEQUÊNCIA

[403] Outra estratégia para promover a heterodimerização de dois domínios de extensão de meia-vida diferentes é o uso de abordagens baseadas em estrutura e sequência para identificar alterações que poderiam promover a heterodimerização e/ou suprimir a homodimerização.

[404] Entre as maneiras de identificar alterações que promovem a heterodimerização está realizando cálculos estruturais para determinar as energias de combinações de variantes emparelhadas para resíduos que interagem através da interface de dímero CH3-CH3, como foi a abordagem adotada em Moore et al. (2011) 3 (6): 546-557, cujos conteúdos são aqui

incorporados por referência. Moore et al. identificou os pares que foram previstos para ter menor energia na forma de heterodímero em relação à forma de homodímero como um ponto de partida para análise posterior. Foi observado que um rendimento de heterodimerização de 89% poderia ser alcançado pela introdução de mutações S364H e F405A em um primeiro domínio Fc e pela introdução de mutações Y349T e T394F em um segundo domínio Fc. *Id.*

[405] Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida em que cada um compreende um domínio Fc, o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende mutações de aminoácidos de S364H e F405A, e o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende mutações de aminoácidos de Y349T e T394F, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat. Em algumas modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida em que cada um compreende um domínio Fc, o segundo domínio de extensão de meia-vida compreende mutações de aminoácidos de S364H e F405A, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida compreende mutações de aminoácidos de Y349T e T394F, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat.

[406] Em modalidades que compreendem um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida em que cada um compreende um domínio Fc, qualquer uma das alterações de heterodimerização aqui descritas pode ser usada nos domínios Fc para promover a heterodimerização de qualquer uma das citocinas mascaradas aqui descritas. Por exemplo, qualquer uma das alterações de heterodimerização descritas no presente documento, incluindo combinações das mesmas, pode ser usada para alterar uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 154-156, 158, 168, 169, 265, 616, 619, 622, 625, 721,

772-774, 793 e 796.

E. ENSAIOS DE LIGAÇÃO

[407] A força ou afinidade das interações de ligação imunológica, como entre uma citocina ou fragmento funcional desta e um parceiro de ligação (por exemplo, uma proteína-alvo, como um receptor de citocina) para a qual a citocina ou fragmento funcional desta é específico, pode ser expressa em termos da constante de dissociação (Kd) da interação, em que um Kd menor representa uma afinidade maior. Por exemplo, a ligação da citocina IL-2 ao receptor de citocina IL-2R (por exemplo, o IL-2R ou um componente do mesmo, como IL-2Rα, IL-2Rβ, IL-2Rγ ou combinações dos mesmos) , pode ser expresso em termos de Kd. Em algumas modalidades, as interações de ligação imunológica são entre uma citocina mascarada (na presença ou ausência de uma protease) e uma proteína-alvo, como um receptor de citocina. No contexto da ligação da citocina IL-2, a proteína-alvo poderia ser o IL-2R (compreendendo as cadeias IL-2Rα, IL-2Rβ e IL-2Rγ), a cadeia IL-2Rα, a cadeia IL-2Rβ ou o complexo dimérico IL-2Rα/β. As propriedades de ligação imunológica de proteínas podem ser quantificadas usando métodos bem conhecidos na técnica. Por exemplo, um método compreende medir as taxas de formação e dissociação de receptor de citocina (por exemplo, IL-2R)/complexo de citocina (por exemplo, IL-2), em que essas taxas dependem das concentrações dos parceiros de complexo, da afinidade da interação e parâmetros geométricos que influenciam igualmente a taxa em ambas as direções. Assim, tanto a "constante de taxa para associação" (Kon) e a "constante de taxa para dissociação" (koff) pode ser determinada por meio do cálculo das concentrações e das taxas reais de associação e dissociação. A razão entre koff /Kon permite o cancelamento de todos os parâmetros não relacionados à afinidade e é igual à constante de dissociação Kd. Consultar Davies et al., Annual Rev Biochem. 59: 439-473, (1990).

[408] Em alguns aspectos, uma citocina mascarada aqui descrita

se liga a uma proteína-alvo com aproximadamente a mesma ou maior afinidade após a clivagem com uma protease em comparação com a citocina parental que compreende uma porção química de mascaramento, mas não compreende um peptídeo clivável. A proteína-alvo pode ser qualquer receptor de citocina. Em algumas modalidades, a proteína-alvo é IL-2R (compreendendo as cadeias IL-2Rα, IL-2Rβ e IL-2Rγ). Em algumas modalidades, a proteína-alvo é IL-2Rα. Em algumas modalidades, a proteína-alvo é IL-2Rβ. Em algumas modalidades, a proteína-alvo é o complexo dimérico IL-2Rα/β. Em algumas modalidades, a proteína-alvo é IL-15R (compreendendo as cadeias IL-15Rα, IL-2Rβ e IL-2Rγ) ou é um componente da mesma, tal como IL-15Rα, IL-2Rβ ou IL-2Rγ, ou uma combinação dos mesmos.

[409] Em algumas modalidades, uma citocina mascarada fornecida no presente documento que não compreende um peptídeo clivável no ligante tem uma constante de dissociação (Kd) de ≤ 1μM, ≤ 150 nM, ≤ 100 nM, ≤ 50 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, ≤ 0,1 nM, ≤ 0,01 nM ou ≤ 0,001 nM (por exemplo, 10-8 M ou menos, por exemplo, de 10-8 M a 10-13 M, por exemplo, de 10-9 M a 10-13 M) com a proteína-alvo. Em algumas modalidades, uma citocina mascarada fornecida no presente documento que compreende um peptídeo clivável no ligante tem uma constante de dissociação (Kd) de ≤ 1μM, ≤ 150 nM, ≤ 100 nM, ≤ 50 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, ≤ 0,1 nM, ≤ 0,01 nM, ou ≤ 0,001 nM (por exemplo, 10-8 M ou menos, por exemplo, de 10-8 M a 10-13 M, por exemplo, de 10-9 M a 10-13 M) com a proteína-alvo antes de ser clivável com uma protease. Em algumas modalidades, uma citocina mascarada fornecida no presente documento que compreende um peptídeo clivável no ligante tem uma constante de dissociação (Kd) de ≤ 1μM, ≤ 150 nM, ≤ 100 nM, ≤ 50 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, ≤ 0,1 nM, ≤ 0,01 nM, ou ≤ 0,001 nM (por exemplo, 10-8 M ou menos, por exemplo, de 10-8 M a 10-13 M, por exemplo, de 10-9 M a 10-13 M) com a proteína-alvo mediante a clivagem com uma protease. Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento

funcional da mesma de uma citocina mascarada fornecida no presente documento tem uma constante de dissociação (Kd) de ≥ 500 μM, ≥ 250 μM, ≥ 200 μM, ≥ 150 μM, ≥ 100 μM, ≥ 50 μM, ≥ 10 μM, ≥ 1 μM, ≥ 500 nM, ≥ 250 nM, ≥ 150 nM, ≥ 100 nM, ≥ 50 nM, ≥ 10 nM, ≥ 1 nM, ≥ 0,1 nM, ≥ 0,01 nM ou ≥ 0,001 nM com a porção química de mascaramento da citocina mascarada. Em algumas modalidades, a citocina ou fragmento funcional da mesma de uma citocina mascarada fornecida neste documento tem uma constante de dissociação (Kd) que está entre cerca de 200μM e cerca de 50 nM, tal como cerca de ou pelo menos cerca de 175μM, cerca de ou pelo menos cerca de 150μM, cerca de ou pelo menos cerca de 125μM, cerca de ou pelo menos cerca de 100μM, cerca de ou pelo menos cerca de 75μM, cerca de ou pelo menos cerca de 50μM, cerca de ou pelo menos cerca de 25μM, cerca de ou pelo menos cerca de 5μM, cerca de ou pelo menos cerca de 1μM, cerca de ou pelo menos cerca de 750 nM, cerca de ou pelo menos cerca de 500 nM, cerca de ou pelo menos cerca de 250 nM, cerca de ou pelo menos cerca de 150 nM, cerca de ou pelo menos cerca de 100 nM, cerca de ou pelo menos cerca de 75 nM, ou cerca de pelo menos cerca de 50 nM. Os ensaios para avaliar a afinidade de ligação são bem conhecidos na técnica.

[410] Em alguns aspectos, são fornecidas citocinas mascaradas que exibem uma razão de oclusão desejada. O termo "razão de oclusão", tal como aqui utilizado, refere-se a uma razão de (a) um nível máximo detectado de um parâmetro sob um primeiro conjunto de condições para (b) um valor mínimo detectado desse parâmetro sob um segundo conjunto de condições. Por exemplo, no contexto de um polipeptídeo de IL-2 mascarado, a razão de oclusão refere-se à razão de (a) um nível máximo detectado de proteína-alvo (por exemplo, proteína IL-2R) ligando-se ao polipeptídeo de IL-2 mascarado na presença de pelo menos uma protease capaz de clivar o peptídeo clivável do polipeptídeo de IL-2 mascarado em (b) um nível mínimo detectado de proteína-

alvo (por exemplo, proteína IL-2R) de ligação ao polipeptídeo de IL-2 mascarado na ausência de a protease. Assim, a taxa de oclusão para uma citocina mascarada pode ser calculada dividindo o EC50 da pré-clivagem da citocina mascarada pelo EC50 da pós-clivagem da citocina mascarada. A razão de oclusão de uma citocina mascarada também pode ser calculada como a razão da constante de dissociação da citocina mascarada antes da clivagem com uma protease para a constante de dissociação da citocina mascarada após a clivagem com uma protease. Em algumas modalidades, uma maior razão de oclusão para a citocina mascarada indica que a proteína-alvo ligada pela citocina mascarada ocorre em maior extensão (por exemplo, ocorre predominantemente) na presença de uma protease capaz de clivar o peptídeo clivável da citocina mascarada do que em a ausência de uma protease.

[411] Em algumas modalidades, citocinas mascaradas com uma razão de oclusão ideal são fornecidas aqui. Em algumas modalidades, uma razão de oclusão ideal de uma citocina mascarada indica que a citocina mascarada tem propriedades desejáveis úteis para os métodos ou composições aqui contempladas. Em algumas modalidades, uma citocina mascarada fornecida neste documento exibe uma razão de oclusão ideal de cerca de 2 a cerca de 10000, por exemplo, cerca de 80 a cerca de 100. Em uma outra modalidade de qualquer uma das citocinas mascaradas fornecidas neste documento, a razão de oclusão é de cerca de 2 a cerca de 7500, cerca de 2 a cerca de 5000, cerca de 2 a cerca de 2500, cerca de 2 a cerca de 2000, cerca de 2 a cerca de 1000, cerca de 2 a cerca de 900, cerca de 2 a cerca de 800, cerca de 2 a cerca de 700, cerca de 2 a cerca de 600, cerca de 2 a cerca de 500, cerca de 2 a cerca de 400, cerca de 2 a cerca de 300, cerca de 2 a cerca de 200, cerca de 2 a cerca de 100, cerca de 2 a cerca de 50, cerca de 2 a cerca de 25, cerca de 2 a cerca de 15, cerca de 2 a cerca de 10, cerca de 5 a cerca de 10, cerca de 5 a cerca de 15, cerca de 5 a cerca de 20, cerca de 10 a cerca de 100,

cerca de 20 a cerca de 100, cerca de 30 a cerca de 100, cerca de 40 a cerca de 100, cerca de 50 a cerca de 100, cerca de 60 a cerca de 100, cerca de 70 a cerca de 100, cerca de 80 a cerca de 100 ou cerca de 100 a cerca de 1000. Em algumas modalidades, uma citocina mascarada fornecida no presente documento exibe uma razão de oclusão ideal de cerca de 2 a cerca de 1000. A ligação de um polipeptídeo IL-2 mascarado a uma proteína-alvo antes da clivagem e/ou após a clivagem com uma protease pode ser determinada utilizando técnicas bem conhecidas na arte, como por ELISA.

[412] Em algumas modalidades, uma porção química de mascaramento aqui descrita se liga a uma citocina ou fragmento funcional desta, conforme descrito neste documento, com afinidade mais baixa do que a afinidade entre a citocina ou fragmento funcional desta e uma proteína-alvo (por exemplo, receptor de citocina). Em certas modalidades, uma porção química de mascaramento fornecida neste documento se liga a uma citocina ou fragmento funcional da mesma, conforme descrito neste documento com uma constante de dissociação (Kd) de ≥ 500μM, ≥ 250μM, ≥ 200μM, ≥ 150μM, ≥ 100μM, ≥ 50μM, ≥ 10μM, ≥ 1μM, ≥ 500 nM, ≥ 250 nM, ≥ 150 nM, ≥ 100 nM, ≥ 50 nM, ≥ 10 nM, ≥ 1 nM, ≥ 0,1 nM, ≥ 0,01 nM ou ≥ 0,001 nM.

II. PRODUÇÃO DE CITOCINA MASCARADA

[413] As citocinas mascaradas aqui descritas são preparadas usando técnicas disponíveis na técnica, métodos exemplificativos das quais são descritos.

A. PRODUÇÃO DE ANTICORPOS

[414] Algumas modalidades da citocina mascarada compreendem um anticorpo ou fragmento do mesmo. As seções a seguir fornecem mais detalhes sobre a produção de anticorpos e fragmentos de anticorpos, variantes e derivados dos mesmos, que podem ser usados em algumas modalidades da citocina mascarada aqui fornecida. Em algumas modalidades, a citocina

mascarada está na forma de um dímero produzido por duas cópias de uma citocina mascarada que estão associadas por meio de ligações dissulfeto.

I. FRAGMENTOS DE ANTICORPO

[415] A presente invenção abrange, em algumas modalidades, fragmentos de anticorpos. Os fragmentos de anticorpo podem ser quaisquer fragmentos de anticorpo, como um domínio Fc, uma porção da cadeia pesada, uma porção da cadeia leve, um Fab, um Fv ou um scFv, entre outros fragmentos. Os fragmentos de anticorpos podem ser gerados por meios tradicionais, como digestão enzimática, ou por técnicas recombinantes. Em certas circunstâncias, existem vantagens de ligação de fragmentos de anticorpo, em vez de anticorpos inteiros, às citocinas mascaradas descritas no presente documento. Para uma revisão de certos fragmentos de anticorpos, consultar Hudson et al., 2003, Nature Med. 9:129-34.

[416] Várias técnicas foram desenvolvidas para a produção de fragmentos de anticorpos. Tradicionalmente, esses fragmentos são derivados por meio de digestão proteolítica de anticorpos intactos (consultar, por exemplo, Morimoto et al., Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117 (1992); e Brennan et al., Science, 229:81 (1985)). No entanto, esses fragmentos podem agora ser produzidos diretamente por células hospedeiras recombinantes. Fragmentos de anticorpos Fab, Fv e scFv podem todos ser expressos e secretados a partir de E. coli e outros tipos de célula, como células HEK293 e CHO, permitindo, assim, a produção fácil de grandes quantidades desses fragmentos. Alternativamente, os fragmentos Fab'-SH podem ser recuperados diretamente a partir de E. coli e quimicamente acoplado para formar fragmentos F(ab ')2 (Carter et al.1992 Biotecnologia 10: 163-67). De acordo com outra abordagem, fragmentos F(ab')2 podem ser isolados diretamente a partir de cultura de célula hospedeira recombinante. O fragmento Fab e F(ab')2 com meia-vida *in vivo* aumentada compreendendo resíduos selvagens de epítopo de

ligação do receptor / FcRN são descritos em, por exemplo, na Patente US nº 5.869.046. Outras técnicas para a produção de fragmentos de anticorpos para uso nas citocinas mascaradas ficarão evidentes ao versado na técnica. Em certas modalidades, uma citocina mascarada compreende um fragmento Fv de cadeia única (scFv). *Consultar* o documento WO 93/16185; Patentes US nº 5.571.894; e 5.587.458. As proteínas de fusão scFv podem ser construídas para produzir a fusão de uma proteína efetora no terminal amino ou carbóxi de um scFv. *Consultar* Antibody Engineering, ed. Borrebaeck, supra. Além disso, em algumas modalidades, bi-scFv compreendendo dois scFvs ligados por meio de um ligante polipeptídico pode ser usado com as citocinas mascaradas.

[417] A presente invenção inclui, em algumas modalidades, um anticorpo linear (por exemplo, conforme descrito na Patente US n° 5.641.870) ou uma imunoglobulina de cadeia única que compreende sequências de cadeia pesada e leve do anticorpo ligado por meio de um ligante adequado. Tais anticorpos ou imunoglobulinas lineares podem ser monoespecíficos ou biespecíficos. Essa imunoglobulina de cadeia única pode ser dimerizada para assim manter uma estrutura e atividades semelhantes às do anticorpo, que é originalmente um tetrâmero. Além disso, em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento do mesmo pode ser um anticorpo que tem uma única região variável de cadeia pesada e não tem sequência de cadeia leve. Esse anticorpo é denominado anticorpo de domínio único (sdAb) ou nanocorpo. Esses anticorpos também estão incluídos no significado de fragmento funcional do anticorpo de acordo com a presente invenção. Fragmentos de anticorpos podem ser ligados às citocinas mascaradas aqui descritas de acordo com a orientação fornecida neste documento.

2. ANTICORPOS HUMANIZADOS

[418] A invenção abrange, em algumas modalidades, anticorpos humanizados ou fragmentos de anticorpos dos mesmos. Em algumas

modalidades, os anticorpos humanizados podem ser quaisquer anticorpos, incluindo qualquer fragmento de anticorpo. Vários métodos para humanizar anticorpos não humanos são conhecidos na técnica. Por exemplo, um anticorpo humanizado pode ter um ou mais resíduos de aminoácidos introduzidos a partir de uma fonte que não é humana. Esses resíduos de aminoácidos não-humanos são muitas vezes denominados resíduos de "importação", que são tomados normalmente a partir de um domínio variável de "importação". A humanização pode ser realizada, por exemplo, seguindo o método de Jones et al.1986 Nature 321: 522-25; Riechmann et al.1988 Nature 332: 323-27; e Verhoeyen et al.1988 Science 239: 1534-36), substituindo sequências da região hipervariável pelas sequências correspondentes de um anticorpo humano. Consequentemente, os anticorpos humanizados são anticorpos quiméricos (Patente US 4.816.567), em que substancialmente menos do que um domínio variável humano intacto foi substituído pela sequência correspondente de uma espécie não humana. Na prática, anticorpos humanizados são anticorpos tipicamente humanos em que alguns resíduos de de região hipervariável e possivelmente alguns resíduos de FR são substituídos por resíduos de sítios análogos em anticorpos de roedores. Anticorpos humanizados podem ser ligados às citocinas mascaradas descritas no presente documento de acordo com a orientação fornecida no presente documento.

3. ANTICORPOS HUMANOS

[419] Anticorpos humanos de algumas modalidades da invenção podem ser construídos combinando-se a sequência (ou sequências) de domínio variável de clone Fv selecionada de bibliotecas de apresentação em fago derivada de seres humanos com a sequência (ou sequências) de domínio constante. Alternativamente, os anticorpos monoclonais humanos de algumas modalidades da invenção podem ser feitos pelo método do hibridoma, por exemplo, usando células de camundongo, rato, bovino (por exemplo, vaca) ou

coelho, por exemplo, para produzir os anticorpos monoclonais humanos. Em algumas modalidades, os anticorpos humanos e anticorpos monoclonais humanos podem ser anticorpos que se ligam a qualquer antígeno. Em algumas modalidades, os anticorpos monoclonais humanos da invenção podem ser feitos imunizando um animal não humano que compreende loci de imunoglobulina humana com o antígeno alvo e isolando o anticorpo do animal imunizado ou de células derivadas do animal imunizado. Exemplos de animais não humanos adequados incluem um animal transgênico ou transcromossômico, como HuMAb Mouse® (Medarex, Inc.), KM Mouse®, "TC mice" e Xenomouse™. *Consultar, por exemplo*, Lonberg, et al. (1994) Nature 368: 856-859; Fishwild, D. et al. (1996) Nature Biotechnology 14: 845-851; WO2002/43478; Patentes nºs US 5.939.598; 6.075.181; 6.114.598; 6.150.584; 6.162.963; e Tomizuka et al. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:722-727.

[420] Linhagens celulares de mieloma humano e de heteromieloma de camundongo-humano para a produção de anticorpos monoclonais humanos foram descritas, por exemplo, por Kozbor, 1984, J. Immunol. 133:3001; Brodeur et al., Monoclonal anticorpo Production Techniques and Applications 51-63 (1987); e Boerner et al., J. Immunol., 147:86 (1991). Anticorpos humanos podem ser ligados às citocinas mascaradas descritas no presente documento de acordo com a orientação fornecida no presente documento.

4. ANTICORPOS BIESPECÍFICOS

[421] Os anticorpos biespecíficos são anticorpos monoclonais que possuem especificidades de ligação para pelo menos dois antígenos diferentes. Em certas modalidades, os anticorpos biespecíficos são anticorpos humanos ou humanizados. Em algumas modalidades, uma das especificidades de ligação é para um primeiro antígeno e a outra especificidade de ligação é para um segundo antígeno, que pode ser dois epítopos diferentes na mesma proteína-alvo ou dois

epítopos diferentes em duas proteínas alvo diferentes. Os anticorpos biespecíficos também podem ser usados s para localizar agentes citotóxicos para células que expressam o primeiro antígeno e/ou o segundo antígeno. Os anticorpos biespecíficos também podem ser usados s para recrutar células, como células T ou células assassinas naturais, para matar certas células, por exemplo, células cancerosas. Os anticorpos biespecíficos podem ser preparados como anticorpos de comprimento completo ou fragmentos de anticorpo (por exemplo, anticorpos biespecíficos F(ab')2). Anticorpos biespecíficos podem ser ligados às citocinas mascaradas descritas no presente documento de acordo com a orientação fornecida no presente documento.

[422] Os métodos para a preparação de anticorpos biespecíficos são conhecidos na técnica. *Consultar* Milstein e Cuello, Nature, 305: 537 (1983), WO 93/08829 publicado em 13 de maio de 1993, Traunecker et al., EMBO J., 10: 3655 (1991); Kontermann e Brinkmann, Drug Discovery Today, 20 (7): 838-847. Para obter mais detalhes sobre a geração de anticorpos biespecíficos, consulte, por exemplo, Suresh et al., Methods in Enzymology, 121: 210 (1986). Os anticorpos biespecíficos incluem anticorpos reticulados ou "heteroconjugados". Por exemplo, um dos anticorpos no heteroconjugado pode ser acoplado à avidina e o outro à biotina. Os anticorpos heteroconjugados podem ser feitos usando qualquer método de reticulação conveniente. Os agentes de reticulação adequados são bem conhecidos na técnica e são divulgados na Pat. No. 4.676.980, juntamente com uma série de técnicas de reticulação.

5. ANTICORPOS DE DOMÍNIO ÚNICO

[423] Em algumas modalidades, um anticorpo de domínio único está ligado à citocina mascarada de acordo com a orientação fornecida neste documento. O anticorpo de domínio único pode ser qualquer anticorpo. Um anticorpo de domínio único é uma cadeia de polipeptídeo simples

compreendendo todo ou uma parte do domínio variável da cadeia pesada ou todo ou uma parte do domínio variável da cadeia leve de um anticorpo. Em determinadas modalidades, um anticorpo de domínio único é um anticorpo de domínio único humano (Domantis, Inc., Waltham, MA; consultar, por exemplo, Patente US nº 6.248.516 B1). Em algumas modalidades, um anticorpo de domínio único consiste na totalidade ou em uma parte do domínio variável da cadeia pesada de um anticorpo. Em algumas modalidades, o anticorpo de domínio único é um anticorpo derivado de camelídeo obtido por imunização de um camelídeo com o antígeno alvo. Em algumas modalidades, o anticorpo de domínio único é um anticorpo derivado de tubarão obtido pela imunização de um tubarão com o antígeno-alvo. Em algumas modalidades, o anticorpo de domínio único é um nanocorpo (*consultar, por exemplo*, WO 2004041865A2 e US20070269422A1).

6. VARIANTES DE ANTICORPO

[424] Em algumas modalidades, a modificação (ou modificações) de sequências de aminoácidos dos anticorpos ou fragmentos dos mesmos descritos neste documento é contemplada. Por exemplo, pode ser desejável melhorar a afinidade de ligação a FcRn e/ou afinidade de ligação a FcRn dependente do pH do anticorpo. Também pode ser desejável promover a heterodimerização das cadeias pesadas do anticorpo através da introdução de certas modificações de aminoácidos. Métodos para promover a heterodimerização de cadeias de anticorpos, incluindo certas modificações que podem ser feitas para facilitar a heterodimerização, são descritos por Klein et al. (2012), MAbs, 4 (6): 653-663.

[425] As variantes da sequência de aminoácidos de um anticorpo podem ser preparadas pela introdução de modificações apropriadas na sequência nucleotídica que codifica o anticorpo, ou pela síntese peptídica. Tais modificações incluem, por exemplo, deleções e/ou inserções em e/ou

substituições de resíduos dentro de sequências de aminoácidos do anticorpo. Qualquer combinação de exclusão, inserção, e substituição é feita para chegar ao construto final, desde que o construto final tenha as características desejadas. As alterações de aminoácidos podem ser introduzidas na sequência de aminoácidos do anticorpo em questão no momento em que essa sequência é feita.

[426] Um método útil para a identificação de certos resíduos ou regiões dos construtos de anticorpo que são locais preferenciais para mutagênese é chamado “mutagênese por varredura de alanina” conforme descrito por Cunningham and Wells (1989) Science, 244:1081-1085. Aqui, um resíduo ou grupo de resíduos alvo são identificados (por exemplo, resíduos carregados como arg, asp, his, lys e glu) e substituídos por um aminoácido neutro ou carregado negativamente (por exemplo, alanina ou polialanina) para afetar a interação dos aminoácidos com o antígeno. Esses locais de aminoácidos demonstram sensibilidade funcional às substituições são então refinadas por meio da introdução de variantes adicionais ou outras em, ou para, os sítios de substituição. Dessa forma, embora o sítio para introdução de uma variação de sequência de aminoácidos seja predeterminado, a natureza da mutação per se não precisa ser predeterminada. Por exemplo, para analisar o desempenho de uma mutação em um determinado sítio, a varredura de alanina ou mutagênese aleatória é conduzida no códon ou região alvo e as variantes de anticorpos são selecionadas para a atividade desejada.

[427] As inserções de sequência de aminoácidos incluem fusões amino e/ou carbóxi-terminais que variam em comprimento de um resíduo para polipeptídeos que contém cem ou mais resíduos, bem como inserções intrassequênciais de resíduos de aminoácidos únicos ou múltiplos. Os exemplos de inserções terminais incluem um anticorpo com um resíduo de metionil do terminal N. Outras variantes de inserção da molécula de anticorpo incluem a

fusão ao terminal N ou C do anticorpo de uma enzima ou um polipeptídeo que aumenta a meia-vida sérica do anticorpo.

[428] Em algumas modalidades, a citocina mascarada é modificada para eliminar, reduzir ou, de outra forma, impedir a clivagem da protease perto da região de dobradiça. A "região de dobradiça" de uma IgG é geralmente definida como incluindo E216 e terminando em P230 de IgG1 humana de acordo com o índice EU como em Kabat, mas, funcionalmente, a porção flexível da cadeia pode ser considerada como incluindo resíduos adicionais denominados de superior e regiões de dobradiça inferior, como de E216 a G237 (Roux et al., 1998 J Immunol 161:4083) e a dobradiça inferior foi referida como resíduos 233 a 239 da região Fc onde a ligação de FcγR era geralmente atribuída. Modificações em qualquer uma das citocinas mascaradas aqui descritas podem ser realizadas, por exemplo, de acordo com os métodos descritos em US 20150139984A1, que é aqui incorporado por referência, bem como pela incorporação de qualquer uma das modificações aqui descritas.

[429] Em algumas modalidades, mutações FcRn que melhoram a farmacocinética incluem, mas não estão limitadas a, M428L, T250Q/M428L, M252Y/S254T/T256E, P257I/N434H, D376V/N434H, P257I/Q3111, N434A, N434W, M428L/N434S, V259I/V308F, M252Y/S254T/T256E, V259I/V308F/M428L, T307Q/N434A, T307Q/N434S, T307Q/E380A/N434A, V308P/N434A, N434H, V308P. Em algumas modalidades, tais mutações aumentam a ligação do anticorpo a FcRn em pH baixo, mas não alteram a afinidade do anticorpo em pH neutro.

[430] Em determinadas modalidades, um anticorpo ou fragmento do mesmo é alterado para aumentar ou diminuir a extensão na qual o anticorpo é glicosilado. A glicosilação de polipeptídeos é tipicamente ligada a N ou ligada a O. Ligada a N se refere à ligação da porção química de carboidrato a uma cadeia lateral de um resíduo de asparagina. As sequências de tripeptídeo

asparagina-X-serina e asparagina-X-treonina, onde X é qualquer aminoácido exceto prolina, são as sequências de reconhecimento para anexação enzimática da porção química do carboidrato à cadeia lateral de asparagina. Assim, a presença de qualquer uma dessas sequências tripeptídicas em um polipeptídeo cria um sítio de glicosilação em potencial. A glicosilação de ligação a O se refere à ligação de um dos açúcares N-acetilgalactosamina, galactose ou xilose a um hidroxiaminoácido, mais comumente serina ou treonina, embora 5-hidroxiprolina ou 5-hidroxilisina também possam ser usados.

[431] A adição de sítios de glicosilação ao anticorpo é realizada convenientemente ao se alterar a sequência de aminoácidos de tal forma que contenha uma ou mais das sequências de tripeptídeo descritas acima (para sítios de glicosilação de ligação a N). A alteração também pode ser pela adição de, ou substituição por, um ou mais resíduos de serina ou treonina à sequência do anticorpo original (para sítios de glicosilação O-ligada).

[432] Quando o anticorpo ou fragmento do mesmo compreende uma região Fc, o carboidrato ligado ao mesmo pode ser alterado. Por exemplo, anticorpos com uma estrutura de carboidrato madura que carece de fucose ligada a uma região Fc do anticorpo são descritos no Pedido de Patente nº US 2003/0157108 (Presta, L.). Consultar também o documento US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). Os anticorpos com uma N-acetilglucosamina (GlcNAc) bisseccionada no carboidrato ligado a uma região Fc do anticorpo são referenciados em WO 2003/011878, Jean-Mairet et al. e Patente US nº 6.602.684, Umana et al. Os anticorpos com pelo menos um resíduo de galactose no oligossacarídeo ligado a uma região Fc do anticorpo são relatados em WO 1997/30087, Patel et al. Consultar, também, WO 1998/58964 (Raju, S.) e WO 1999/22764 (Raju, S.) em relação a anticorpos com carboidratos alterados ligados à região Fc dos mesmos. Consultar também o documento US 2005/0123546 (Umana et al.) sobre moléculas de ligação ao antígeno com

glicosilação modificada.

[433] Em certas modalidades, uma variante de glicosilação compreende uma região Fc, em que uma estrutura de carboidrato ligada à região Fc carece de fucose ou tem fucose reduzida. Essas variantes têm função de ADCC aprimorada. Opcionalmente, a região Fc compreende ainda uma ou mais substituições de aminoácidos que melhoram ainda mais a ADCC, por exemplo, as substituições nas posições 298, 333 e/ou 334 da região Fc (numeração EU de resíduos). Exemplos de publicações relacionadas a anticorpos "desfucosilados" ou "deficientes em fucose" incluem: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336: 1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004). Exemplos de linhagens celulares capazes de produzir anticorpos desfucosilados incluem células CHO Lec13 deficientes na fucosilação da proteína (Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); Pedido de Patente US nº US 2003/0157108 A1, Presta, L; e WO 2004/056312 A1, Adams et al., especialmente no Exemplo 11), e linhagens de células knockout, tais como o gene da alfa-1,6-fucosiltransferase, FUT8, células CHO knockout (consultar, por exemplo, (Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)), e células que superexpressam β1,4-N-acetilglicosminiltransferase III (GnT-III) e Golgi μ-manosidase II (ManII).

[434] Em qualquer uma das modalidades aqui, a citocina mascarada pode ser geneticamente modificada para melhorar a atividade de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC). Em algumas modalidades, a citocina mascarada pode ser produzida em uma linhagem celular com um knockout de alfa1,6-fucosiltransferase (Fut8). Em

algumas modalidades, as células hospedeiras foram modificadas para reduzir a atividade de alfa1,6-fucosilação intrínseca. Exemplos de métodos para modificar as vias de fucosilação em células hospedeiras de mamíferos podem ser encontrados em, por exemplo, Yamane-Ohnuki e Satoh, MAbs, 1 (3): 230-236 (2009), cujos conteúdos são aqui incorporados por referência. Exemplos de métodos e composições para inativar parcial ou completamente a expressão do gene FUT8 podem ser encontrados em, por exemplo, US Pub. No. 20160194665A1; WO2006133148A2, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência. Em algumas modalidades, a citocina mascarada é produzida na variante Lec13 de células CHO (consultar, por exemplo, Shields et al., J. Biol. Chem., 277(30): 26733-40 (2002)) ou a linhagem celular YB2/0 com atividade FUT8 reduzida (consultar, por exemplo, Shinkawa et al., J. Biol. Chem., 278(5): 3466-73 (2003)). Em algumas modalidades, pequenos RNA interferentes (siRNA) contra genes relevantes para alfa1,6-fucosilação podem ser introduzidos (consultar, por exemplo, Mori et al., Biotechnol. Bioeng. 88 (7): 901-908 (2004); Imai-Nishiya et al., BMC Biotechnol. 7: 84 (2007); Omasa et al., J. Biosci. Bioeng., 106 (2): 168-173 (2008)). Em algumas outras modalidades, a citocina mascarada pode ser produzida em uma linhagem celular que superexpressa β1,4-N-acetilglicosminiltransferase III (GnT-III). Em outras modalidades, a linhagem celular superexpressa adicionalmente Golgi μ-manosidase II (ManII). Em algumas das modalidades aqui, a citocina mascarada pode compreender pelo menos uma substituição de aminoácido na região Fc que melhora a atividade de ADCC.

[435] Em algumas modalidades, a citocina mascarada é alterada para melhorar sua meia-vida sérica. Para aumentar a meia-vida do soro do anticorpo, pode-se incorporar um epítopo de ligação ao receptor de salvamento / FcRN em um anticorpo ligado (especialmente um fragmento de anticorpo), por exemplo, como descrito na Pat. nº U.S. 5.739.277. Conforme usado no presente

documento, o termo "epítopo de ligação ao receptor de salvamento" refere-se a um epítopo da região Fc de uma molécula de IgG (por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4) que é responsável pelo aumento da meia-vida sérica *in vivo* da molécula de IgG (US 2003/0190311, Patente US n° 6.821.505; Patente US n° 6.165.745; Patente US n° 5.624.821; Patente US n° 5.648.260; Patente US n° 6.165.745; Patente US n° 5.834.597).

[436] Outro tipo de variante é uma variante de substituição de aminoácidos. Essas variantes têm pelo menos um resíduo de aminoácido na molécula de anticorpo substituído por um resíduo diferente. Os sítios de maior interesse para mutagênese de substituição incluem as regiões hipervariáveis, mas as alterações de FR também são contempladas. As substituições conservativas são mostradas na Tabela 3, sob o título de "substituições preferidas". Se essas substituições resultam em uma alteração desejada na atividade biológica, então alterações mais substanciais, denominadas "substituições exemplificativas" na Tabela 3, ou como adicionalmente descrito acima em referência a classes de aminoácidos, podem ser introduzidas e os produtos são selecionados.

TABELA 3

Resíduo Original	Substituições Exemplificativas	Substituições Preferenciais
Ala	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleucina	Leu
Leu (L)	Norleucina; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala

Resíduo Original	Substituições Exemplificativas	Substituições Preferenciais
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleucina	Leu

[437] Modificações substanciais nas propriedades biológicas do anticorpo são alcançadas por meio de substituições seletivas que se diferem de modo significativo em seus efeitos de manutenção de (a) da estrutura da cadeia principal de polipeptídeo na área da substituição, por exemplo, como uma conformação helicoidal ou de lâmina, (b) a carga ou hidrofobicidade da molécula no sítio-alvo ou (c) o volume da cadeia lateral. Os aminoácidos podem ser agrupados de acordo com as similaridades nas propriedades de suas cadeias laterais (em A. L. Lehninger, em Biochemistry, segunda edição, páginas 73-75, Worth Publishers, New York (1975)):

(1) não polares: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M);

(2) polares não carregados: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q);

(3) ácidos: Asp (D), Glu (E); e

(4) básicos: Lys (K), Arg (R), His (H).

[438] Alternativamente, os resíduos de ocorrência natural podem ser divididos em grupos com base em propriedades comuns da cadeia lateral:

1) hidrofóbicos: norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

2) hidrofílicos neutros: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

(3) ácidos: Asp, Glu;

4) básicos: His, Lys, Arg;

(5) resíduos que influenciam a orientação de cadeia: Gli, Pro; e

(6) aromáticos: Trp, Tyr, Phe.

[439] As substituições não conservadoras implicam a troca de um

membro de uma dessas classes por outra classe. Tais resíduos substituídos também podem ser introduzidos nos sítios de substituição conservativa ou, nos sítios restantes (não conservados).

[440] Outro tipo de variante de substituição envolve a substituição de um resíduo de aminoácido de ocorrência natural por um resíduo de aminoácido de ocorrência não natural. Resíduos de aminoácidos de ocorrência não natural podem ser incorporados, por exemplo, por meio da recodificação de tRNA, ou por meio de qualquer um dos métodos descritos, por exemplo, em WO 2016154675A1, que é incorporado aqui por referência.

[441] Um tipo de variante de substituição envolve a substituição de um ou mais resíduos da região hipervariável de um anticorpo parente (por exemplo, um anticorpo humanizado ou humano). Geralmente, a variante resultante (ou veariantes resultantes) selecionada para desenvolvimento posterior terá propriedades biológicas modificadas (por exemplo, melhoradas) em relação ao anticorpo de origem a partir do qual elas são geradas. Uma forma conveniente para gerar tais variantes substitucionais envolve a maturação de afinidade usando exibição de fago, exibição de levedura ou exibição de mamífero. Em suma, diversos sítios de região hipervariável (por exemplo, 6 a 7 sítios) são mutados para gerar todas as substituições de aminoácido possíveis em cada sítio. Os anticorpos assim gerados são exibidos a partir de partículas de fagos filamentosos como fusões a pelo menos parte de uma proteína de revestimento de fago (por exemplo, o produto do gene III de M13) embalada dentro de cada partícula. As variantes exibidas no fago são então selecionadas quanto à sua atividade biológica (por exemplo, afinidade de ligação) como divulgado neste documento. A fim de identificar sítios de região hipervariável candidatos para modificação, a mutagênese por varredura (por exemplo, varredura por alanina) pode ser realizada para identificar resíduos de região hipervariável contribuindo significativamente para a ligação de antígeno.

Alternativamente, ou adicionalmente, pode ser benéfico analisar uma estrutura cristalina do complexo antígeno-anticorpo para identificar pontos de contato entre o anticorpo e o antígeno. Tais resíduos de contato e resíduos vizinhos são candidatos à substituição de acordo com as técnicas conhecidas na arte, incluindo aquelas aqui elaboradas. Uma vez que tais variantes são geradas, o painel de variantes é submetido a rastreio com o uso de técnicas conhecidas na arte, incluindo aquelas descritas neste documento, e anticorpos com propriedades superiores em um ou mais ensaios relevantes podem ser selecionados para desenvolvimento posterior.

[442] As moléculas de ácido nucleico que codificam variantes de sequência de aminoácidos das citocinas mascaradas são preparadas por uma variedade de métodos conhecidos na técnica. Esses métodos incluem, porém sem limitação, isolamento de uma fonte natural (no caso de variantes de sequência de aminoácidos de ocorrência natural) ou preparação por mutagênese mediada por oligonucleotídeo (ou sítio-dirigida), mutagênese por PCR e mutagênese de cassete de uma variante preparada anteriormente ou uma versão não variante do anticorpo, por exemplo.

[443] Pode ser desejável introduzir uma ou mais modificações de aminoácidos em uma região Fc dos anticorpos da invenção gerando, desse modo uma variante de região Fc. A variante da região Fc pode compreender uma sequência da região Fc humana (por exemplo, uma região Fc de IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 humana) compreendendo uma modificação de aminoácido (por exemplo, uma substituição) em uma ou mais posições de aminoácido, incluindo aquela de uma cisteína de dobradiça.

[444] Em algumas modalidades, uma citocina mascarada fornecida neste documento inclui um anticorpo ou fragmento do mesmo tendo um isotipo IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 com função efetora intensificada. Em algumas modalidades, uma citocina mascarada fornecida no presente

documento inclui um anticorpo ou fragmento do mesmo tendo um isotipo IgG1 com função efetora intensificada. Em algumas modalidades, uma citocina mascarada aqui fornecida (por exemplo, um polipeptídeo de IL-2 mascarado ou fragmento funcional do mesmo ou um polipeptídeo de IL-15 mascarado ou fragmento funcional do mesmo) tem um isotipo IgG1 com função efetora intensificada. Em algumas modalidades, a citocina mascarada é afucosilada. Em algumas modalidades, a citocina mascarada aumentou os níveis de frações manose. Em algumas modalidades, a citocina mascarada aumentou os níveis de metades de glicano em bissetriz. Em algumas modalidades, a IgG1 compreende mutações de aminoácidos.

[445] Em algumas modalidades, uma citocina mascarada fornecida neste documento inclui um anticorpo tendo um isotipo IgG1 (por exemplo, um isotipo IgG1 humano). Em algumas modalidades, a IgG1 compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que intensificam a função efetora. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos S298A, E333A e K334A, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos S239D e I332E, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos S239D, A330L e I332E, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos P247I e A339D ou A339Q, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos D280H, K290S com ou sem S298D ou S298V em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos F243L,

R292P e Y300L, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos F243L, R292P, Y300L e P396L, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos F243L, R292P, Y300L, V305I e P396L, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos G236A, S239D e I332E, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos K326A e E333A, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos K326W e E333S, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos K290E, S298G, T299A, com ou sem K326E, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos K290N, S298G, T299A, com ou sem K326E, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende a substituição de aminoácido K334V, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos L235S, S239D e K334V, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos K334V e Q331M, S239D, F243V, E294L ou S298T, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1

compreende as substituições de aminoácidos E233L, Q311M e K334V, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos L234I, Q311M e K334V, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos K334V e S298T, A330M ou A330F, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos K334V, Q311M, e A330M ou A330F, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos K334V, S298T, e A330M ou A330F, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos K334V, S239D, e A330M ou S298T, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos L234Y, Y296W e K290Y, F243V ou E294L, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos Y296W e L234Y ou K290Y, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos S239D, A330S e I332E, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat.

[446] Em algumas modalidades, a IgG1 compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que diminuem ou inibem a função efetora. Em uma modalidade, a IgG1 compreende a substituição de aminoácido N297A, N297G ou N297Q, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com

o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende a substituição de aminoácido L234A ou L235A, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos C220S, C226S, C229S e P238S, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos C226S, C229S, E233P, L234V e L235A, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos L234F, L235E e P331S, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat. Em uma modalidade, a IgG1 compreende as substituições de aminoácidos S267E e L328F, em que os resíduos de aminoácidos são numerados de acordo com o índice EU como em Kabat.

[447] De acordo com esta descrição e os ensinamentos da técnica, é contemplado que em algumas modalidades, um anticorpo ou fragmento da citocina mascarada pode compreender uma ou mais alterações em comparação com o anticorpo homólogo de tipo selvagem, por exemplo, na região Fc. Por exemplo, imagina-se que certas alterações podem ser feitas na região Fc que poderiam resultar na ligação de C1q alterada (isto é, aprimorada ou diminuída) e/ou Citotoxicidade Dependente de Complemento (CDC), por exemplo, conforme descrito no documento WO99/51642. Consultar também Duncan & Winter Nature 322:738-40 (1988); Patente US nº 5.648.260; Patente US nº. 5.624.821; e WO 94/29351 em relação a outros exemplos de variantes de região Fc. Os documentos WO00/42072 (Presta) e WO 2004/056312 (Lowman) descrevem variantes de anticorpo com ligação melhorada ou diminuída para FcRs. O conteúdo dessas publicações de patentes é especificamente incorporado aqui por referência. *Consultar também* Shields et

al. J. Biol. Chem. 9 (2): 6591-6604 (2001). Anticorpos com meias-vidas aumentadas e ligação aprimorada ao receptor Fc neonatal (FcRn), que é responsável pela transferência de IgGs maternas para o feto (Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) e Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994)), são descritos no documento US2005/0014934A1 (Hinton et al.). Esses anticorpos compreendem uma região Fc com uma ou mais substituições que aprimoram a ligação da região Fc ao FcRn. As variantes polipeptídicas com sequências alteradas de aminoácidos da região Fc e aumento ou diminuição da capacidade de ligação de C1q são descritas, por exemplo, na Patente US nº 6.194.551B1, WO99/51642. Os conteúdos dessas publicações de patente são especificamente incorporados ao presente documento a título de referência. Consultar, também, Idusogie et al. J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000).

B. CONJUGADOS DE CITOCINA MASCARADA-FÁRMACO

[448] A invenção também fornece conjugados de citocina mascarada-fármaco (MCDCs) compreendendo uma citocina mascarada fornecida neste documento, que pode ser qualquer citocina mascarada divulgada neste documento, conjugada a um ou mais agentes. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes são um agente citotóxico, tal como um agente ou fármaco quimioterápico, agente inibidor de crescimento, toxina (por exemplo, toxina proteica, toxina enzimaticamente ativa de origem bacteriana, fúngica, vegetal, ou animal ou fragmentos dos mesmos) ou isótopos radioativos. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes é um imunoestimulante.

[449] Em algumas modalidades, o um ou mais fármacos conjugados à citocina mascarada incluem, porém sem limitação, um maitansinoide (consultar as Patentes nºs US 5.208.020, 5.416.064 e a Patente EP 0 425 235 B1); uma auristatina, tais como porções químicas de fármaco monometilauristatina DE e DF (MMAE e MMAF) (consultar as Patentes nºs US 5.635.483 e 5.780.588 e 7.498.298); uma dolastatina; uma caliqueamicina ou

derivado da mesma (consultar as Patentes nºs US 5.712.374, 5.714.586, 5.739.116, 5.767.285, 5.770.701, 5.770.710, 5.773.001 e 5.877.296; Hinman et al., Cancer Res. 53:3336-3342 (1993); e Lode et al., Cancer Res. 58:2925-2928 (1998)); uma antraciclina, tal como daunomicina ou doxorrubicina (consultar Kratz et al., Current Med. Chem. 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 16:358-362 (2006); Torgov et al., Bioconj. Chem. 16:717-721 (2005); Nagy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters 12:1529-1532 (2002); King et al., J. Med. Chem. 45:4336-4343 (2002); e Patente nº US 6.630.579); metotrexato; vindesina; um taxano, tal como docetaxel, paclitaxel, larotaxel, tesetaxel e ortataxel; um tricoteceno; e CC1065.

[450] Em outra modalidade, um ou mais medicamentos conjugados com a citocina mascarada incluem, mas não está limitado a, um inibidor da polimerização da tubulina (por exemplo, maitansinoides e auristatinas), agentes de danos ao DNA (por exemplo, dímeros de pirrolobenzodiazepina (PBD), caliqueamicinas, duocarmicinas e dímeros de indo-linobenzodiazepina) e inibidores da síntese de DNA (por exemplo, derivado de exatecano Dxd).

[451] Em outra modalidade, um imunoconjugado compreende um anticorpo conforme descrito neste documento conjugado a uma toxina enzimaticamente ativa ou fragmento dos mesmos, incluindo mas não limitado a cadeia A de difteria, fragmentos ativos não ligantes da toxina da difteria, cadeia A da exotoxina (de Pseudomonas aeruginosa), Cadeia A de ricina, cadeia A abrina, cadeia A de modecina, alfa-sarcina, proteínas Aleurites fordii, proteínas diantina, proteínas de Phytolaca americana (PAPI, PAPII e PAP-S), inibidor de momordica charantia, curcina, crotin, inibidor de sapaonaria officinalis, gelonina, mitogelina, restrictocina, fenomicina, enomicina e os tricotecenos.

[452] Em outra modalidade, um conjugado de fármaco e citocina

mascarada compreende uma citocina mascarada conforme descrito neste documento conjugada a um átomo radioativo para formar um radioconjugado. Uma variedade de isótopos radioativos está disponível para a produção de radioconjugados. Exemplos incluem At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 e isótopos radioativos de Lu. Quando o radioconjugado é utilizado para a detecção, que pode compreender um átomo radioativo para estudos de cintilografia, por exemplo tc99m ou I123, ou um marcador de rotação para imagem de ressonância magnética nuclear (NMR) (também conhecida como imagiologia de ressonância magnética, mri), tal como iodo- 123 novamente, iodo-131, índio-111, flúor -19, carbono-13, nitrogênio-15, oxigênio-17, gadolínio, manganês ou ferro.

[453] Em algumas modalidades, um conjugado de citocina-fármaco mascarado compreende uma citocina mascarada, conforme descrito neste documento, conjugada a um ou mais estimulantes imunes. Em algumas modalidades, o imunoestimulante é um estimulador de genes de interferon (STING) agonista ou um agonista de receptor toll-like (TLR).

[454] O agonista de STING pode ser qualquer agonista de STING. Em algumas modalidades, o agonista de STING é um dinucleotídeo cíclico (CDN). O CDN pode ser qualquer CDN ou derivado ou variante do mesmo. Em algumas modalidades, o agonista de STING é um CDN selecionado do grupo que consiste em cGAMP, c-di-AMP, c-di-GMP, cAIMP e c-di-IMP. Em algumas modalidades, o agonista de STING é um derivado ou variante de um CDN selecionado do grupo que consiste em cGAMP, c-di-AMP, c-di-GMP, cAIMP e c-di-IMP. Em algumas modalidades, o agonista de STING é 4- (2-cloro-6-fluorobenzil) -N- (furan-2-ilmetil) -3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo [b] [1,4] tiazina-6-carboxamida, ou um seu derivado ou variante. *Consultar, por exemplo*, Sali et al. (2015) PloS Pathog., 11 (12): e1005324.

[455] O agonista de TLR pode ser um agonista de qualquer TLR,

como TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 ou TLR10. Em algumas modalidades, o agonista de TLR é um agonista de um TLR expresso na superfície celular, como TLR1, TLR2, TLR4 ou TLR5. Em algumas modalidades, o agonista de TLR é um agonista de um TLR expresso intracelularmente, como TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 ou TLR10.

[456] Os conjugados de um anticorpo e agente citotóxico podem ser produzidos utilizando uma variedade de agentes de acoplamento de proteína bifuncionais, tais como N-succinimidil-3-(2-piridilditio) propionato (SPDP), succinimidil-4-(N-maleimidometil) ciclo-hexano-1-carboxilato (SMCC), iminotiolano (IT), derivados bifuncionais de imidoésteres (tais como adipimidato de dimetila HCl), ésteres ativos (tais como suberato de dissuccinimidil), aldeídos (tais como glutaraldeído), compostos bis-azido (tais como bis (p-azidobenzoil) hexanodiamina), derivados bis-diazônio (tais como bis-(p-diazoniobenzoil)-etilenodiamina), di-isocianatos (tais como tolueno-2,6-diisocianato), e compostos bis-ativos de flúor (tais como 1,5-diflúor-2,4-dinitrobenzeno). Por exemplo, uma imunotoxina de ricina pode ser preparado como descrito em Vitetta et al., Science 238:1098(1987). O ácido 1-isotiocianatobenzil-3-metildietileno triaminopenta-acético marcado no carbono 14 (MX-DTPA) é um agente quelante exemplificativo para a conjugação do radionucleotídeo a um anticorpo. *Consultar* WO94/11026. O ligante pode ser um “ligante clivável” que facilita a liberação de um fármaco citotóxico na célula. Por exemplo, um ligante de ácido-lábil, ligante sensível a peptidases, ligante fotolábil, ligante dimetil ou ligante contendo dissulfeto (Chari et al., Cancer Res. 52:127-131 (1992); Patente nº US 5.208.020) pode ser usado.

[457] Os MCDCs no presente documento contemplam expressamente, porém sem limitação, tais conjugados preparados com reagentes reticuladores incluindo, porém sem limitação, BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, sulfo-

EMCS, sulfo-GMBS, sulfo-KMUS, sulfo-MBS, sulfo-SIAB, sulfo-SMCC e sulfo-SMPB e SVSB (sucinimidil-(4-vinilsulfona)benzoato), que são comercialmente disponíveis (por exemplo, junto à PierceBiotechnology, Inc., Rockford, IL., EUA).

C. VETORES, CÉLULAS HOSPEDEIRAS E MÉTODOS RECOMBINANTES

[458] Para produção recombinante de uma citocina mascarada da invenção, o um ou mais ácidos nucleicos que codificam são isolados e inseridos em um vetor replicável para a clonagem adicional (amplificação do DNA) ou para expressão. O DNA que codifica a citocina mascarada, incluindo seus componentes, é facilmente isolado e sequenciado usando procedimentos convencionais. Muitos vetores estão disponíveis. A escolha do vetor depende em parte da célula hospedeira a ser utilizada. Geralmente, as células hospedeiras são de origem procariótica ou eucariótica (geralmente mamífero). Será apreciado que as regiões constantes de qualquer isotipo de anticorpo ou fragmento do mesmo, quando aplicável, podem ser utilizadas para esse fim, incluindo regiões constantes de IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, e que tais regiões constantes podem ser obtidas a partir de qualquer espécie humana ou animal. Em algumas modalidades, um vetor é usado para codificar a citocina mascarada. Em algumas modalidades, mais de um vetor é usado para codificar a citocina mascarada.

1. GERAÇÃO DE CITOCINAS MASCARADAS USANDO CÉLULAS HOSPEDEIRAS PROCARIÓTICAS

A. CONSTRUÇÃO DE VETOR

[459] As sequências polinucleotídicas que codificam os componentes polipeptídicos das citocinas mascaradas da invenção podem ser obtidas utilizando técnicas recombinantes convencionais. As sequências polinucleotídicas desejadas de um anticorpo ou fragmento de anticorpo podem ser isoladas e sequenciadas a partir de células produtoras de anticorpos, como

células de hibridoma. Alternativamente, os polinucleotídeos podem ser sintetizados utilizando técnicas de PCR ou um sintetizador de nucleotídeo ou obtidos a partir de outras fontes. Uma vez obtidas, as sequências que codificam os componentes da citocina mascarada são inseridas em um vetor recombinante capaz de replicar e expressar polinucleotídeos heterólogos em hospedeiros procarióticos. Muitos vetores que estão disponíveis e conhecidos na técnica podem ser utilizados para o propósito da presente invenção. A seleção de um vetor apropriado dependerá principalmente do tamanho dos ácidos nucleicos a serem inseridos no vetor e da célula hospedeira particular a ser transformada com o vetor. Cada vetor contém vários componentes, dependendo da sua função (amplificação ou expressão de polinucleotídeo heterólogo, ou ambos) e sua compatibilidade com a célula hospedeira particular em que reside. Os componentes de vetor geralmente incluem, porém sem limitação, uma origem de replicação, um gene marcador de seleção, um promotor, um sítio de ligação ao ribossoma (RBS), uma sequência sinal, a inserção heteróloga de ácido nucleico e uma sequência de terminação da transcrição.

[460] Em geral, vetores de plasmídeo contendo replicon e sequências de controle que são derivadas de espécies compatíveis com a célula hospedeira são usados em conexão com esses hospedeiros. O vetor normalmente transporta um sítio de replicação, bem como sequências de marcação que são capazes de fornecer seleção fenotípica em células transformadas. Por exemplo, E. coli é tipicamente transformada usando pBR322, um plasmídeo derivado de uma espécie de E. coli. O pBR322 contém genes que codificam a resistência à ampicilina (Amp) e tetraciclina (Tet) e, portanto, fornece meios fáceis para identificar células transformadas. pBR322, seus derivados ou outros plasmídeos ou bacteriófagos microbianos também podem conter, ou ser modificados para conter, promotores que podem ser utilizados pelo organismo microbiano para a expressão de proteínas endógenas. Exemplos de derivados

de pBR322 utilizados para a expressão de anticorpos particulares são descritos em detalhes em Carter et al., Patente nº U.S 5,648,237.

[461] Além disso, os vetores de fago que contêm replicons e sequências de controle que são compatíveis com o micro-organismo hospedeiro podem ser usados s como vetores transformadores em conexão com esses hospedeiros. Por exemplo, o bacteriófago tal como λGEM.TM.-11 pode ser utilizado na preparação de um vetor recombinante que pode ser utilizado para transformar células hospedeiras suscetíveis tais como E. coli LE392.

[462] O vetor de expressão da invenção pode compreender dois ou mais pares promotor-cístron, codificando cada um dos componentes polipeptídicos. Um promotor é uma sequência reguladora não traduzida localizada a montante (5') para um cístron que modula sua expressão. Os promotores procarióticos geralmente se dividem em duas classes, induzíveis e constitutivas. O promotor induzível é um promotor que inicia níveis aumentados de transcrição do cístron sob seu controle em resposta a mudanças na condição de cultura, por exemplo presença ou ausência de um nutriente ou mudança de temperatura.

[463] Um grande número de promotores, reconhecidos por uma variedade de células hospedeiras em potencial, é bem conhecido. O promotor selecionado pode ser operacionalmente ligado ao DNA do cistron que codifica qualquer uma das cadeias da citocina mascarada, removendo o promotor do DNA fonte através da digestão com enzimas de restrição e inserindo a sequência do promotor isolada no vetor da invenção. Tanto a sequência promotora nativa como muitos promotores heterólogos podem ser utilizados para dirigir a amplificação e/ou a expressão dos genes alvo. Em algumas modalidades, utilizam-se promotores heterólogos, uma vez que geralmente permitem maior transcrição e maiores rendimentos do gene alvo expresso em comparação com o promotor do polipeptídeo alvo nativo.

[464] Os promotores adequados para utilização com hospedeiros procarióticos incluem o promotor PhoA, os sistemas promotores de β-galactamase e lactose, um sistema promotor de triptofano (trp) e promotores híbridos, tais como o promotor tac ou trc. No entanto, outros promotores que são funcionais em bactérias (tais como outros promotores conhecidos de bactérias ou fagos) também são adequados. Suas sequências de nucleotídeos foram publicadas, permitindo assim que um especialista operacionalmente as ligue a cístrons que codificam, por exemplo, as cadeias leve e pesada alvo para citocinas mascaradas compreendendo uma cadeia leve e pesada (Siebenlist et al. (1980) Cell 20: 269) usando ligantes ou adaptadores para fornecer quaisquer sítios de restrição necessários.

[465] Em um aspecto da invenção, cada cístron dentro do vetor recombinante compreende um componente de sequência sinal de secreção que direciona a translocação dos polipeptídeos expressos através de uma membrana. Em geral, a sequência de sinal pode ser um componente do vetor, ou pode ser uma parte do DNA de polipeptídeo alvo que é inserido no vetor. A sequência de sinal selecionada para o propósito desta invenção deve ser uma que seja reconhecida e processada (isto é clivada por uma peptidase de sinal) pela célula hospedeira. Para as células hospedeiras procarióticas que não reconhecem e processam as sequências de sinal nativas dos polipeptídeos heterólogos, a sequência de sinal é substituída por uma sequência de sinal procariótico selecionada, por exemplo, do grupo que consiste na fosfatase alcalina, penicilinase, lpp, líderes estáveis de enterotoxina II (STII), LamB, PhoE, PelB, OmpA e MBP. Em uma modalidadeda invenção, as sequências de sinal utilizadas em ambos os cístrons do sistema de expressão são sequências de sinal STII ou variantes das mesmas.

[466] Em outro aspecto, a produção dos componentes polipeptídicos de acordo com a invenção pode ocorrer no citoplasma da célula

hospedeira e, portanto, não requer a presença de sequências de sinal de secreção dentro de cada cístron. A esse respeito, para modalidades que compreendem cadeias leves e pesadas de imunoglobulina, por exemplo, as cadeias leves e pesadas são expressas com ou sem as sequências para a porção química de mascaramento, sequência de ligação, etc., dobradas e montadas para formar imunoglobulinas funcionais dentro do citoplasma. Certas cepas hospedeiras (por exemplo, as cepas de E. coli trxB) fornecem condições de citoplasma que são favoráveis para a formação de ligações dissulfeto, permitindo assim o dobramento e a montagem adequados de subunidades de proteínas expressas. Proba and Pluckthun Gene, 159: 203 (1995).

[467] Citocinas mascaradas da invenção podem também ser produzidas com o uso de um sistema de expressão no qual a proporção quantitativa de componentes polipeptídicos expressos pode ser modulada de modo a maximizar o rendimento de anticorpos segregados e adequadamente reunidos da invenção. Essa modulação é realizada, pelo menos em parte, por modulação simultânea de forças de tradução para os componentes polipeptídicos.

[468] As células hospedeiras procarióticas adequadas para expressar as citocinas mascaradas da invenção incluem Archaebacteria e Eubacteria, tais como organismos Gram-negativos ou Gram-positivos. Exemplos de bactérias úteis incluem Escherichia (por exemplo, E. coli), Bacilli (por exemplo, B. subtilis), Enterobacteria, espécies de Pseudomonas (por exemplo, P. aeruginosa), Salmonella typhimurium, Serratia marcescans, Klebsiella, Proteus, Shigella, Rhizobia, Vitreoscilla ou Paracoccus. Em uma modalidade, as células gram-negativas são usadas. Em uma modalidade, as células de E. coli são usadas como hospedeiros para a invenção. Exemplos de cepas de E. coli incluem a cepa W3110 (Bachmann, Cellular and Molecular Biology, vol. 2 (Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1987), páginas 1190-

1219; Depósito ATCC nº 27.325) e derivados dos mesmos, incluindo a cepa 33D3 que tem o genótipo W3110 ΔfhuA (ΔtonA) ptr3 lac Iq lacL8 ΔompTΔ(nmpc-fepE) degP41 kanR (Patente US nº 5.639.635). Outras cepas e derivados das mesmas, tais como E. coli 294 (ATCC 31.446), E. coli B, E. coliλ 1776 (ATCC 31.537) e E. coli RV308(ATCC 31.608) também são adequadas. Esses exemplos são ilustrativos, não são limitativos. Métodos para construir derivados de qualquer uma das bactérias mencionadas acima tendo genótipos definidos são conhecidos na técnica e descritos, por exemplo, em Bass et al., Proteins, 8:309-314 (1990). Em geral, é necessário selecionar as bactérias apropriadas levando em consideração a replicabilidade do replicon nas células de uma bactéria. Por exemplo, as espécies E. coli, Serratia, ou Salmonella podem ser adequadamente utilizadas como hospedeiras quando plasmídeos bem conhecidos, tais como pBR322, pBR325, pACYC177 ou pKN410, são utilizados para fornecer o replicon. Tipicamente, a célula hospedeira deve secretar quantidades mínimas de enzimas proteolíticas, e inibidores de protease adicionais podem ser desejáveis incorporados na cultura celular.

B. PRODUÇÃO DE CITOCINA MASCARADA

[469] As células hospedeiras são transformadas com os vetores de expressão descritos acima e cultivadas em meios nutrientes convencionais modificados conforme apropriado para induzir promotores, selecionar transformantes ou amplificar os genes que codificam as sequências desejadas.

[470] A transformação significa a introdução de DNA no hospedeiro procariótico para que o DNA seja replicável, seja como elemento extracromossômico ou por integrante cromossômico. Dependendo da célula hospedeira utilizada, a transformação é feita usando técnicas padrão apropriadas para essas células. O tratamento com cálcio que emprega cloreto de cálcio é geralmente utilizado para células bacterianas que contêm Barréiras substanciais de parede celular. Outro método de transformação emprega

polietilenoglicol/DMSO. Outra técnica utilizada é a eletroporação.

[471] As células procarióticas utilizadas para produzir as citocinas mascaradas da invenção são cultivadas em meios conhecidos na técnica e adequados para cultura das células hospedeiras selecionadas. Exemplos de meios adequados incluem caldo luria (LB) mais suplementos nutritivos necessários. Em algumas modalidades, o meio também contém um agente de seleção, escolhido com base na construção do vetor de expressão, para permitir seletivamente o crescimento de células procarióticas contendo o vetor de expressão. Por exemplo, a ampicilina é adicionada aos meios para o crescimento de células que expressam o gene resistente à ampicilina.

[472] Todos os suplementos necessários além das fontes de carbono, nitrogênio e fosfato inorgânico também podem ser incluídos em concentrações apropriadas, isoladas ou em mistura com outro suplemento ou meio, como uma fonte de nitrogênio complexo. Opcionalmente, o meio de cultura pode conter um ou mais agentes redutores selecionados do grupo que consiste em glutationa, cisteína, cistamina, tioglicolato, ditioeritritol e ditiotreitol.

[473] As células hospedeiras procarióticas são cultivadas a temperaturas adequadas. Em certas modalidades, para o crescimento de E. coli, as temperaturas de crescimento variam de cerca de 20 °C a cerca de 39 °C; de cerca de 25 °C a cerca de 37 °C; ou cerca de 30 °C. O pH do meio pode ser qualquer pH na faixa de cerca de 5 a cerca de 9, dependendo principalmente do organismo hospedeiro. Em certas modalidades, para E. coli, o pH é de cerca de 6,8 a cerca de 7,4, ou cerca de 7,0.

[474] Se um promotor induzível é utilizado no vetor de expressão do presente pedido, a expressão da proteína é induzida sob condições adequadas para a ativação do promotor. Em um aspecto do presente pedido, os promotores de PhoA são utilizados para controlar a transcrição dos polipeptídeos. Consequentemente, as células hospedeiras transformadas são

cultivadas em um meio de limitação de fosfato para indução. Em certas modalidades, o meio limitante de fosfato é o meio CRAP (consultar, por exemplo, Simmons et al., J. Immunol. Methods (2002), 263: 133-147). Pode ser utilizada uma variedade de outros indutores, de acordo com o construto de vetor utilizado, como é conhecido na técnica.

[475] Em uma modalidade, as citocinas mascaradas da inveção são secretadas e recuperadas a partir do periplasma das células hospedeiras. A recuperação de proteínas geralmente envolve a interrupção do micro-organismo, geralmente por meios como choque osmótico, sonicação ou lise. Uma vez que as células são interrompidas, os detritos celulares ou células inteiras podem ser removidos por centrifugação ou filtração. As proteínas podem ser adicionalmente purificadas, por exemplo, por cromatografia de resina de afinidade. Alternativamente, as proteínas podem ser transportadas para o meio de cultura e isoladas nele. As células podem ser removidas da cultura e o sobrenadante de cultura sendo filtrado e concentrado para purificação adicional das proteínas produzidas. Os polipeptídeos expressos podem ser adicionalmente isolados e identificados utilizando métodos vulgarmente conhecidos, tais como eletroforese em gel de poliacrilamida (PAGE) e ensaio de Western blot.

[476] Em um aspecto da invenção, a produção de citocinas mascaradas é conduzida em grande quantidade por um processo de fermentação. Vários procedimentos de fermentação por lotes alimentados em larga escala estão disponíveis para a produção de proteínas recombinantes. As fermentações em larga escala têm pelo menos 1000 litros de capacidade, de preferência cerca de 1000 a 100000 litros de capacidade. Esses fermentadores usam impulsores de agitador para distribuir oxigênio e nutrientes, especialmente glicose. A fermentação em pequena escala refere-se geralmente à fermentação em um fermentador que não passa de aproximadamente 100 litros de capacidade volumétrica e pode variar de cerca de 1 litro a cerca de 100 litros.

[477] Em um processo de fermentação, a indução de expressão de proteína é tipicamente iniciada depois que as células foram cultivadas sob condições adequadas para uma densidade desejada, por exemplo, um OD550 de cerca de 180-220, fase em que as células estão na fase inicial estacionária. Pode ser utilizada uma variedade de indutores, de acordo com o construto de vetor utilizado, como é conhecido na técnica e descrito acima. As células podem ser cultivadas por períodos mais curtos antes da indução. As células são geralmente induzidas por cerca de 12 a 50 horas, embora possa ser usado um tempo de indução mais longo ou mais curto.

[478] Para melhorar o rendimento da produção e a qualidade dos polipeptídeos da invenção, várias condições de fermentação podem ser modificadas. Por exemplo, para melhorar a montagem e o dobramento adequados dos polipeptídeos segregados, vetores adicionais que superexpressam proteínas de chaperona, tais como proteínas Dsb (DsbA, DsbB, DsbC, DsbD e ou DsbG) ou FkpA (uma peptidilprolil cis, trans-isomerase com atividade de chaperona) pode ser usado para cotransformar as células procarióticas do hospedeiro. As proteínas chaperona foram demonstradas para facilitar o dobramento e a solubilidade adequados das proteínas heterólogas produzidas em células hospedeiras bacterianas. Chen et al. (1999) J. Biol. Chem. 274:19601-19605; Georgiou et al., Patente US n° 6.083.715; Georgiou et al., Patente US n° 6.027.888; Bothmann and Pluckthun (2000) J. Biol. Chem. 275:17100-17105; Ramm and Pluckthun (2000) J. Biol. Chem. 275:17106-17113; Arie et al. (2001) Mol. Microbiol. 39:199-210.

[479] Para minimizar a proteólise de proteínas heterólogas expressas (especialmente aquelas que são proteoliticamente sensíveis), certas cepas hospedeiras deficiente para enzimas proteolíticas podem ser usadas para a presente invenção. Por exemplo, as cepas de células hospedeiras podem ser modificadas para efetuar mutações genéticas nos genes que codificam

proteases bacterianas conhecida, tais como Protease III, OmpT, DegP, Tsp, Protease I, Protease Mi, Protease V, Protease VI e combinações dos mesmos. Algumas cepas deficientes de protease de E. coli estão disponíveis e descritas, por exemplo, em Joly et al. (1998), supra; Georgiou et al., Patente US n° 5.264.365; Georgiou et al., Patente US n° 5.508.192; Hara et al., Microbial Drug Resistance, 2:63-72 (1996).

[480] Cepas de E. coli deficientes para enzimas proteolíticas e transformadas com plasmídeos que superexpressam uma ou mais proteínas de chaperona podem ser utilizadas como células hospedeiras no sistema de expressão que codifica os anticorpos do presente pedido.

C. PURIFICAÇÃO DE CITOCINA MASCARADA

[481] Em algumas modalidades, a citocina mascarada aqui produzida é ainda purificada para obter preparações que são substancialmente homogêneas para outros ensaios e usos. Podem ser utilizados métodos de purificação de proteínas padrão conhecidos na técnica. Os procedimentos a seguir são exemplificativos de procedimentos de purificação adequados: fracionamento em colunas de permuta de imunoafinidade ou íons, precipitação de etanol, HPLC de fase reversa, cromatografia em sílica ou em uma resina de permuta catiônica, tal como DEAE, cromatofocagem, SDS-PAGE, precipitação de sulfato de amônio e filtração em gel usando, por exemplo, Sephadex G -75.

[482] Em algumas modalidades, a proteína A imobilizada em uma fase sólida é usada para purificação por imunoafinidade das citocinas mascaradas da invenção. A proteína A é uma proteína de parede celular de 41kD de Staphylococcus aureas que se liga com uma alta afinidade à região Fc de anticorpos. Lindmark et al (1983) J. Immunol. Meth. 62: 1-13. A fase sólida à qual a Proteína A é imobilizada pode ser uma coluna compreendendo uma superfície de vidro ou de sílica, ou uma coluna de vidro de poro controlada ou uma coluna de ácido silícico. Em algumas aplicações, a coluna é revestida com um reagente,

como o glicerol, para possivelmente evitar a aderência inespecífica de contaminantes.

[483] Como a primeira etapa de purificação, uma preparação derivada da cultura de células, conforme descrito acima, pode ser aplicada em uma fase sólida imobilizada por Proteína A para permitir a ligação específica da citocina mascarada de interesse à Proteína A. A fase sólida seria então lavada para remover contaminantes não especificamente ligados à fase sólida. Finalmente, a citocina mascarada de interesse é recuperada da fase sólida por eluição.

[484] Outros métodos de purificação que fornecem ligação de alta afinidade a um componente da citocina mascarada podem ser empregados de acordo com métodos de purificação de proteína padrão conhecidos na técnica.

2. GERAÇÃO DE CITOCINAS MASCARADAS USANDO CÉLULAS HOSPEDEIRAS EUCARIÓTICAS

[485] Componentes do vetor incluem, geralmente, entre outros, uma ou mais de uma sequência de sinal, uma origem de replicação, um ou mais genes marcadores, um elemento intensificador, um promotor e uma sequência de terminação da transcrição.

A. COMPONENTE DE SEQUÊNCIA DE SINAL

[486] Um vetor para utilização em uma célula hospedeira eucariota pode também conter uma sequência sinal ou outro polipeptídeo que tenha um sítio de clivagem específico no N-terminal da proteína ou polipeptídeo maduro de interesse. A sequência de sinal heteróloga selecionada de preferência é uma que é reconhecida e processada (isto é, clivada por uma peptidase de sinal) pela célula hospedeira. Na expressão de células de mamíferos, as sequências de sinais de mamíferos, bem como os líderes secretores virais, por exemplo, o sinal herpes simplex gD estão disponíveis. O DNA para tal região precursora é ligado na estrutura de leitura ao DNA que

codifica a citocina mascarada.

B. ORIGEM DE REPLICAÇÃO

[487] Geralmente, um componente de origem de replicação não é necessário para vetores de expressão de mamíferos. Por exemplo, a origem de SV40 normalmente pode ser usada apenas porque contém o promotor inicial.

C. COMPONENTE DO GENE DE SELEÇÃO

[488] Os vetores de expressão e clonagem podem conter um gene de seleção, também denominado marcador selecionável. Os genes típicos de seleção codificam proteínas que (a) conferem resistência a antibióticos ou outras toxinas, por exemplo, ampicilina, neomicina, metotrexato ou tetraciclina, (b) complementam as deficiências auxotróficas, quando relevante, ou (c) fornecem nutrientes críticos não disponíveis a partir de meios complexos.

[489] Um exemplo de um esquema de seleção utiliza um fármaco para deter o crescimento de uma célula hospedeira. As células que são transformadas com sucesso com um gene heterólogo produzem uma proteína que confere resistência aos medicamentos e, assim, sobrevivem ao regime de seleção. Exemplos de tal seleção dominante usam fármacos neomicina, ácido micofenólico e higromicina.

[490] Outro exemplo de marcadores selecionáveis adequados para células de mamífero é aquele que permite a identificação de células competentes para absorver o ácido nucleico que codifica a citosina mascarada, tal como DHFR, timidina quinase, metalotioneína-I e II, genes de metalotioneínas de primatas, adenosina desaminasa, ornitina descarboxilase, etc.

[491] Por exemplo, em algumas modalidades, as células transformadas com o gene de seleção DHFR são identificadas pela primeira vez cultivando todos os transformantes em um meio de cultura que contém metotrexato (Mtx), um antagonista competitivo da DHFR. Em algumas modalidades, uma célula hospedeira apropriada quando o DHFR de tipo

selvagem é empregado é a linhagem celular de ovário de hamster chinês (CHO) deficiente na atividade DHFR (por exemplo, ATCC CRL-9096).

[492] Alternativamente, as células hospedeiras (particularmente hospedeiros de tipo selvagem que contêm DHFR endógena) transformadas ou cotransformadas com as sequências de DNA que codificam uma citosina mascarada, proteína de DHFR de tipo selvagem e outro marcador selecionável tal como 3'-fosfotransferase de aminoglicosídeo (APH) podem ser selecionadas por cultura celular em meio contendo um agente de seleção para o marcador selecionável, tal como um antibiótico aminoglicosídico, por exemplo, canamicina, neomicina ou G418. Consultar Patente nº US 4.965.199. As células hospedeiras podem incluir NS0, incluindo linhagens celulares deficientes em glutamina sintetase (GS). Métodos para o uso de GS como um marcador selecionável para células de mamíferos são descritos na Patente US n° 5.122.464 e Patente nº US 5.891.693.

D. COMPONENTE PROMOTOR

[493] Os vetores de expressão e clonagem geralmente contêm um promotor que é reconhecido pelo organismo hospedeiro e está operacionalmente ligado ao ácido nucleico que codifica uma citosina mascarada de interesse, que pode ser qualquer citosina mascarada descrita no presente documento. As sequências do promotor são conhecidas para eucariotas. Por exemplo, virtualmente todos os genes eucarióticos têm uma região rica em AT localizada aproximadamente 25 a 30 bases a montante do sítio onde a transcrição é iniciada. Outra sequência encontrou 70 a 80 bases a montante do início da transcrição de muitos genes é uma região CNCAAT onde N pode ser qualquer nucleotídeo. A extremidade 3' da maioria dos genes eucarióticos é uma sequência AATAAA que pode ser o sinal para a adição da cauda de poli A na extremidade 3' da sequência de codificação. Em certas modalidades, quaisquer e todas essas sequências podem ser inseridas em vetores de expressão

eucarióticos.

[494] A transcrição de polipeptídeo a partir de vetores em células hospedeiras de mamífero é controlada, por exemplo, por promotores obtidos a partir dos genomas de vírus, tais como vírus de polioma, vírus da várzea, adenovírus (tal como Adenovírus 2), vírus do papiloma bovino, vírus do sarcoma aviário, citomegalovírus, um retrovírus, vírus da hepatite B e vírus simiano 40 (SV40), a partir de promotores heterólogos de mamíferos, por exemplo,o promotor de actina ou um promotor de imunoglobulina, de promotores de choque térmico, desde que esses promotores sejam compatíveis com os sistemas de células hospedeiras.

[495] Os promotores precoces e tardios do vírus SV40 são convenientemente obtidos como um fragmento de restrição SV40 que também contém a origem viral de replicação SV40. O promotor precoce imediato do citomegalovírus humano é convenientemente obtido como um fragmento de restrição de HindIII E. Um sistema para expressar DNA em hospedeiros de mamíferos utilizando o vírus do papiloma bovino como um vetor é divulgado na Patente US n° 4.419.446. Uma modificação desse sistema é descrita na Patente US nº 4.601.978. Consultar também Reyes et al., Nature 297:598-601 (1982), que descreve a expressão de cDNA de β-interferon humano em células murinas sob o controle de um promotor de timidina quinase do vírus herpes simplex. Alternativamente, a repetição terminal longa do Vírus do sarcoma de Rous pode ser usada como o promotor.

E. COMPONENTE DE ELEMENTO INTENSIFICADOR

[496] A transcrição do DNA que codifica uma citocina mascarada da presente invenção por eucariotas mais elevadas é frequentemente aumentada inserindo-se uma sequência intensificadora no vetor. Muitas sequências do intensificador são agora conhecidas de genes de mamíferos (globina, elastase, albumina, α-fetoproteína e insulina). Tipicamente, no entanto,

será usado um intensificador de um vírus de células eucarióticas. Exemplos incluem o intensificador de SV40 no lado final da origem de replicação (bp 100-270), o intensificador do promotor precoce de citomegalovírus humano, o intensificador do promotor precoce de citomegalovírus murino, o intensificador de polioma no lado final da origem de replicação e intensificadores de adenovírus. *Consultar* também Yaniv, Nature 297:17-18 (1982) (que descreve elementos intensificadores para a ativação de promotores eucarióticos). O intensificador pode ser unido no vetor em uma posição 5' ou 3' para a sequência de codificação do polipeptídeo, mas está de preferência localizado em um sítio 5' do promotor.

F. COMPONENTE DE TERMINAÇÃO DE TRANSCRIÇÃO

[497] Os vetores de expressão também podem conter sequências necessárias para a terminação da transcrição e para a estabilização do mRNA. Tais sequências são comumente disponíveis a partir das regiões 5' e, ocasionalmente, 3', não traduzidas de DNAs ou cDNAs eucarióticos ou virais. Essas regiões contêm segmentos de nucleotídeos transcritos como fragmentos poliadenilados na porção não traduzida do mRNA que codifica uma citocina mascarada. Um componente de terminação da transcrição útil é a região de poliadenilação do hormônio do crescimento bovino. *Consultar* WO94/11026 e o vetor de expressão divulgado no mesmo.

G. SELEÇÃO E TRANSFORMAÇÃO DE CÉLULAS HOSPEDEIRAS

[498] Células hospedeiras adequadas para clonagem ou expressão do DNA nos vetores do presente documento incluem células de eucariotas superiores descritas no presente documento, incluindo células hospedeiras de vertebrados. A propagação de células de vertebrados em cultura (cultura de tecidos) tornou-se um procedimento de rotina. Exemplos de linhagens celulares hospedeiras de mamífero úteis são a linha CV1 de rim de macaco transformada por SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); linha de rim embrionária

humana (células 293 ou 293 subclonadas para crescimento em cultura em suspensão, Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)); células de rim de hamster filhote (BHK, ATCC CCL 10); células de ovário de hamster chinês/-DHFR (CHO, Urlaub et. Al., Proc Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); células sertoli de camundongo (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); células de rim de macaco (CV1 ATCC CCL 70); células de rim de macaco verde africano (VERO-76, ATCC CRL-1587); células de carcinoma cervical humano (HELA, ATCC CCL 2); células de rim caninas (MDCK, ATCC CCL 34); células de fígado de rato de búfalo (BRL 3A, ATCC CRL 1442); células pulmonares humanas (W138, ATCC CCL 75); células de fígado humano (Hep G2, HB 8065); tumor mamário de camundongo (MMT 060562, ATCC CCL51); células TRI (Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)); células MRC 5; células FS4; e uma linha de hepatoma humano (Hep G2).

[499] As células hospedeiras são transformadas com os vetores de expressão ou clonagem acima descritos para produção de citosina mascarada e cultivadas em meios nutritivos convencionais modificados conforme apropriado para induzir promotores, selecionar transformantes ou amplificar os genes que codificam as sequências desejadas.

H. CULTIVO DE CÉLULAS HOSPEDEIRAS

[500] As células hospedeiras usadas para produzir as citosinas mascaradas do presente pedido podem ser cultivadas em uma variedade de meios. Meios comercialmente disponíveis, tais como F10 de Ham (Sigma), Meio Mínimo Essencial ((MEM), (Sigma)), RPMI-1640 (Sigma), e Meio de Eagle Modificado de Dulbecco ((DMEM), Sigma) são adequados para o cultivo das células hospedeiras. Além disso, qualquer um dos meios descritos em Ham et al., Meth. Enz. 58:44 (1979), Barnes et al., Anal. Biochem. 102:255 (1980), Patente US n° 4.767.704; 4.657.866; 4.927.762; 4.560.655; ou 5.122.469; WO 90/03430; WO 87/00195; ou Patente US nº 30.985 podem ser usados s como

meios de cultura para as células hospedeiras. Qualquer um desses meios pode ser suplementado conforme necessário com hormônios e/ou outros fatores de crescimento (como insulina, transferrina ou fator de crescimento epidérmico), sais (como cloreto de sódio, cálcio, magnésio e fosfato), tampões (como HEPES), nucleotídeos (como adenosina e timidina), antibióticos (como o medicamento GENTAMYCIN™), oligoelementos (definidos como compostos inorgânicos geralmente presentes nas concentrações finais na faixa micromolar) e glicose ou uma fonte de energia equivalente. Quaisquer outros suplementos podem também ser incluídos em concetrações adequadas que seriam conhecidas por aqueles versados na técnica. As condições de cultura, tais como temperatura, pH e similares, são aquelas usadas anteriormente com a célula hospedeira selecionada para a expressão, e serão evidentes para a pessoa versada na técnica.

I. PURIFICAÇÃO DE CITOCINAS MASCARADAS

[501] Usando técnicas recombinantes, as citocinas mascaradas podem ser produzidas intracelularmente ou diretamente secretadas no meio. Se a citocina mascarada for produzida intracelularmente, como uma primeira etapa, os detritos particulados, ou células hospedeiras ou fragmentos lisados, podem ser removidos, por exemplo, por centrifugação ou ultrafiltração. Quando a citocina mascarada é secretada para o meio, sobrenadantes de tais sistemas de expressão podem ser, primeiro, concentrados usando um filtro de concentração de proteína disponível comercialmente, por exemplo, uma unidade de ultrafiltração Amicon ou Millipore Pellicon. Um inibidor de protease como PMSF pode ser incluído em qualquer uma das etapas anteriores para inibir proteólise e antibióticos podem ser incluídos para evitar o crescimento de contaminantes acidentais.

[502] A composição de anticorpo preparada a partir das células pode ser purificada utilizando, por exemplo, cromatografia em hidroxilapatite,

eletroforese em gel, diálise e cromatografia de afinidade, com a cromatografia de afinidade sendo a técnica de purificação preferida. A adequabilidade da proteína A como ligante de afinidade depende da espécie e do isotipo de qualquer domínio Fc de imunoglobulina, se houver, que esteja presente na citosina mascarada. A proteína A pode ser utilizada para purificar os anticorpos baseados em cadeias pesadas humanas de IgG1, IgG2 ou IgG4 (Lindmark et al., J. Immunol. Methods 62:1-13 (1983)). Proteína G é recomendada para todos os isotipos murinos e para γ3 humana (Guss et al., EMBO J. 5:15671575 (1986)). A matriz à qual o ligante de afinidade é ligado pode ser agarose, mas outras matrizes estão disponíveis. Matrizes mecanicamente estáveis, tais como vidro de poros controlados ou poli(estirenodivinil)benzeno, permitem taxas de fluxo mais rápidas e tempos de processamento mais curtos do que pode ser atingido com agarose. Quando a citocina mascarada compreende um domínio CH3, a resina Bakerbond ABX™ (J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.) é útil para purificação. Outras técnicas para purificação de proteínas tais como fracionamento em uma coluna de permuta iônica, precipitação com etanol, HPLC de Fase Inversa, cromatografia sobre sílica, cromatografia em Sepharose™ heparina sobre uma resina de permuta aniônica ou catiônica (tal como uma coluna de ácido poliaspártico), cromatofocagem, SDS-PAGE, e precipitação com sulfato de amônio estão também disponíveis dependendo do anticorpo a ser recuperado.

[503] Após qualquer uma das etapas de purificação preliminares, a mistura compreendendo o anticorpo de interesse e contaminantes pode ser submetida a cromatografia de interação hidrófoba a pH baixo utilizando um tampão de eluição a um pH entre cerca de 2,5 a 4,5, preferivelmente realizada a baixas concentrações de sal (por exemplo, a partir de cerca de 0 a 0,25 M de sal).

[504] Em geral, várias metodologias para a preparação de citocinas mascaradas para uso em pesquisa, teste e uso clínico estão bem

estabelecidas na técnica, consistentes com as metodologias descritas acima e/ou conforme considerado apropriado por um versado na técnica para uma máscara particular citocina de interesse.

III. COMPOSIÇÕES

[505] Em alguns aspectos, também são fornecidas aqui composições compreendendo qualquer uma das citocinas mascaradas aqui descritas. Em algumas modalidades, a composição compreende qualquer uma das modalidades exemplificativas de citocina mascarada aqui descritas. Em algumas modalidades, a composição compreende um dímero de qualquer uma das citocinas mascaradas aqui descritas. Em algumas modalidades, a composição é uma composição farmacêutica. Em algumas modalidades, a composição compreende uma citocina mascarada e compreende ainda um ou mais dos componentes, conforme descrito em detalhes abaixo. Por exemplo, em algumas modalidades, a composição compreende um ou mais transportadores, excipientes, estabilizadores, tampões, conservantes, agentes de tonicidade, surfactantes não iônicos ou detergentes ou outros agentes terapêuticos ou compostos ativos farmaceuticamente aceitáveis, ou combinações dos mesmos. As várias modalidades da composição são algumas vezes referidas neste documento como formulações.

[506] Formulações terapêuticas são preparadas para armazenamento misturando-se o ingrediente ativo com o grau de pureza desejado com carreadores, excipientes ou estabilizante farmaceuticamente aceitáveis opcionais (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edição, Lippincott Williams & Wiklins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000). Os carreadores, excipientes ou estabilizadores aceitáveis não são tóxicos para os receptores nas dosagens e concentrações utilizadas e incluem tampões, antioxidantes incluindo ácido ascórbico, metionina, vitamina E, metabissulfito de sódio; conservantes, isotonificantes, estabilizadores, complexos metálicos (por

exemplo, complexos de Zn-proteína); agentes quelantes, tais como EDTA e/ou tensoativos não iônicos.

[507] Os tampões podem ser usados para controlar o pH em uma faixa que otimiza a eficácia terapêutica, especialmente se a estabilidade depende do pH. Os tampões podem estar presentes em concentrações que variam de cerca de 50 mM a cerca de 250 mM. Os agentes tampão adequados para utilização com a presente invenção incluem ácidos orgânicos e inorgânicos e sais dos mesmos. Por exemplo, citrato, fosfato, succinato, tartarato, fumarato, gluconato, oxalato, lactato, acetato. Adicionalmente, os tampões podem ser compreendidos de sais de histidina e trimetilamina, tais como Tris.

[508] Os conservantes podem ser adicionados para impedir o crescimento microbiano e estão tipicamente presentes em uma faixa de 0,2% - 1,0% (p/v). Exemplos de conservantes adequados comumente usados com agentes terapêuticos incluem cloreto de octadecildimetilbenzil amônio; cloreto de hexametônio; halogenetos de benzalcônio (por exemplo, cloreto, brometo, iodeto), cloreto de benzetônio; timerosal, fenol, álcool butílico ou benzílico; alquilparabenos, tais como metil ou propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclo-hexanol, 3-pentanol, m-cresol, o-cresol, p-cresol, metil p-hidroxibenzoato, propil p-hidroxibenzoato, 2-fenoxietanol, butil p-hidroxibenzoato, 2-feniletanol, etanol, clorobutanol, tiomerosal, bronopol, ácido benzoico, imidureia, cloro-hexidina, desidroacetato de sódio, clorocresol, p-hidroxibenzoato de etila e clorfenesina (3p-clorfenoxipropano-1, 2-diol).

[509] Os agentes de tonicidade, às vezes conhecidos como "estabilizadores", podem estar presentes para ajustar ou manter a tonicidade do líquido em uma composição. Quando usado com biomoléculas grandes e carregadas, como proteínas e anticorpos, muitas vezes são chamados de "estabilizadores" porque podem interagir com os grupos carregados das cadeias laterais de aminoácidos, reduzindo assim o potencial de interações inter e

intramoleculares. Os agentes de tonicidade podem estar presentes em uma quantidade entre 0,1% e 25% em peso, ou entre cerca de 1 e cerca de 5%, levando em consideração as quantidades relativas dos outros ingredientes. Em algumas modalidades, os agentes de tonicidade incluem álcoois de açúcar poli-hídricos, de preferência álcoois de açúcar tri-hídricos ou superiores, tais como glicerina, eritritol, arabitol, xilitol, sorbitol e manitol.

[510] Excipientes adicionais incluem agentes que podem servir como um ou mais do seguinte: (1) agentes avolumadores, (2) intensificadores de solubilidade, (3) estabilizantes e (4) agentes que previvem a desnaturação ou aderência à parede do recipiente. Tais excipientes incluem: álcoois de açúcar poli-hídricos (enumerados acima); aminoácidos, tais como alanina, glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, lisina, ornitina, leucina, 2-fenilalanina, ácido glutâmico, treonina, etc.; açúcares orgânicos ou álcoois de açúcar tais como sacarose, lactose, lactitol, trealose, estaquiosa, manose, sorbose, xilose, ribose, ribitol, mioinisitose, mioinisitol, galactose, galactitol, glicerol, ciclitóis (por exemplo, inositol), polietileno glicol; agentes redutores contendo enxofre, tais como ureia, glutationa, ácido tioctico, tioglicolato de sódio, tioglicerol, α-monotioglicerol e tio-sulfato de sódio; proteínas de baixo peso molecular, tais como albumina de soro humano, albumina de soro bovino, gelatina ou outras imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos, tais como polivinilpirrolidona; monossacarídeos (por exemplo, xilose, manose, frutose, glicose; dissacarídeos (por exemplo, lactose, maltose, sucrose); trissacarídeos como rafinose; e polissacarídeos como dextrina ou dextrano.

[511] Os tensoativos ou detergentes não iônicos (também conhecidos como "agentes umectantes") estão presentes para ajudar a solubilizar o agente terapêutico, bem como para proteger a proteína terapêutica contra a agregação induzida por agitação, o que também permite que a formulação seja exposta ao estresse superficial do cisalhamento sem causar

desnaturação da proteína ou anticorpo terapêutico ativo. Os tensoativos não iônicos estão presentes em uma faixa de cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 1,0 mg/ml ou cerca de 0,07 mg/ml a cerca de 0,2 mg/ml. Em algumas modalidades, tensoativos não iônicos estão presentes em uma faixa de cerca de 0,001% a cerca de 0,1% p/v ou cerca de 0,01% a cerca de 0,1% p/v ou cerca de 0,01% a cerca de 0,025% p/v.

[512] Os tensoativos não iônicos adequados incluem polissorbatos (20, 40, 60, 65, 80, etc.), polioxâmeros (184, 188, etc.), polióis PLURONIC®, TRITON®, monoéteres de polioxietileno sorbitano (TWEEN®-20, TWEEN®-80, etc.), lauromacrogol 400, estearato de polioxil 40, óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno 10, 50 e 60, monoestearato de glicerol, éster de ácido graxo de sacarose, metil-celulose e carboximetilcelulose. Os detergentes aniônicos que podem ser utilizados incluem lauril sulfato de sódio, dioctil sulfossuccinato de sódio e dioctil sulfonato de sódio. Os detergentes catiônicos incluem cloreto de benzalcônio ou cloreto de benzetônio.

[513] Para que as formualações sejam utilizadas para administração *in vivo*, elas devem ser estéreis. A formulação pode ser tornada estéril por filtração através de membranas de filtração estéril. As composições farmacêuticas do presente documento geralmente são colocadas em um recipiente tendo uma porta de acesso estéril, por exemplo, um frasco ou bolsa de solução intravenosa que tem um batente perfurável por uma agulha de injeção hipodérmica.

[514] A via de administração está de acordo com métodos conhecidos e aceitos, tais como por bolus único ou múltiplo ou infusão durante um longo período de tempo de uma maneira adequada, por exemplo, injeção ou infusão por via subcutânea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intra-arterial, intralesional ou intra-articular, administração tópica, inalação ou por meio de liberação prolongada ou liberação estendida.

[515] Qualquer uma das citocinas mascaradas aqui descritas pode ser usada sozinha ou em combinação com outros agentes terapêuticos, como nos métodos aqui descritos. O termo "em combinação com" abrange dois ou mais agentes terapêuticos (por exemplo, uma citocina mascarada e um agente terapêutico) que estão incluídos nas mesmas formulações ou em formulações separadas. Em algumas modalidades, "em combinação com" refere-se à administração "simultânea", caso em que a administração da citocina mascarada da invenção ocorre simultaneamente à administração de um ou mais agentes terapêuticos adicionais (por exemplo, ao mesmo tempo ou dentro de uma hora entre a administração (ou administrações) da citocina mascarada e a administração de um ou mais agentes terapêuticos adicionais). Em algumas modalidades, “em combinação com” se refere à administração sequencial, caso em que a administração da citocina mascarada da invenção ocorre antes e/ou após a administração do um ou mais agentes terapêuticos adicionais (por exemplo, mais de uma hora entre a administração (ou administrações) da citocina mascarada e administração do um ou mais agentes terapêuticos adicionais). Os agentes contemplados neste documento incluem, mas não estão limitados a, um agente citotóxico, uma citocina, um agente que visa uma molécula de ponto de controle imunológico, um agente que visa uma molécula imunoestimulante, um agente inibidor de crescimento, um agente imunoestimulante, um agente anti-inflamatório, ou um agente anticâncer.

[516] A formulação do presente documento também pode conter mais de um composto ativo conforme necessário para a indicação específica sendo tratada, preferencialmente aquelas com atividades complementares que não prejudiquem umas às outras. Alternativamente, ou além disso, a composição pode compreender um agente citotóxico, citocina, agente que visa uma molécula de ponto de controle imunológico ou molécula estimuladora, agente inibidor de crescimento, um agente imunoestimulante, um agente anti-inflamatório ou um

agente anticâncer. Tais moléculas estão devidamente presentes em combinação em quantidades que são eficazes para a finalidade almejada.

[517] A formulação pode ser apresentada em qualquer estado adequado, como uma formulação líquida, uma formulação de estado sólido (liofilizada) ou uma formulação congelada. As abordagens para preparar cada um desses tipos de formulações para uso terapêutico são bem conhecidas na técnica.

IV. MÉTODOS DE TRATAMENTO

[518] São fornecidos aqui métodos para tratar ou prevenir uma doença em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de qualquer citocina mascarada aqui descrita ou composições das mesmas. Em algumas modalidades, são fornecidos métodos para tratar ou prevenir uma doença em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de uma citocina mascarada. Em algumas modalidades, são fornecidos métodos para tratar ou prevenir uma doença em um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de qualquer modalidade de uma citocina mascarada descrita no presente documento. Em algumas modalidades, são fornecidos métodos para tratar ou prevenir uma doença em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de qualquer composição aqui descrita. Em algumas modalidades, o indivíduo (por exemplo, um paciente humano) foi diagnosticado com um distúrbio neoplásico (por exemplo, câncer) ou está em risco de desenvolver tal distúrbio.

[519] Para a prevenção ou tratamento de doença, a dosagem apropriada de um agente ativo da divulgação dependerá do tipo de doença a ser tratada, como definido acima, da gravidade e curso da doença, caso o agente seja administrado para fins preventivos ou terapêuticos, terapia prévia, histórico clínico do paciente e da resposta ao agente e discernimento do médico especialista. O agente é devidamente administrado ao paciente em um momento

ou ao longo de uma série de tratamentos.

[520] Em algumas modalidades dos métodos aqui descritos, um intervalo entre as administrações de uma citocina mascarada aqui descrita é de cerca de uma semana ou mais. Em algumas modalidades dos métodos aqui descritos, um intervalo entre as administrações de uma citocina mascarada aqui descrita é de cerca de dois dias ou mais, cerca de três dias ou mais, cerca de quatro dias ou mais, cerca de cinco dias ou mais, ou cerca de seis dias ou mais. Em algumas modalidades dos métodos aqui descritos, um intervalo entre as administrações de uma citocina mascarada aqui descrita é de cerca de uma semana ou mais, cerca de duas semanas ou mais, cerca de três semanas ou mais, ou cerca de quatro semanas ou mais. Em algumas modalidades dos métodos descritos no presente documento, um intervalo entre administrações de uma citocina mascarada descrita no presente documento é cerca de um mês ou mais, cerca de dois meses ou mais ou cerca de três meses ou mais. Tal como aqui utilizado, um intervalo entre as administrações refere-se ao período de tempo entre uma administração da citocina mascarada e a próxima administração da citocina mascarada. Como usado aqui, um intervalo de cerca de um mês inclui quatro semanas. Em algumas modalidades, o tratamento inclui múltiplas administrações da citocina mascarada, em que o intervalo entre as administrações pode variar. Por exemplo, em algumas modalidades, o intervalo entre a primeira administração e a segunda administração é de cerca de uma semana, e os intervalos entre as administrações subsequentes são de cerca de duas semanas. Em algumas modalidades, o intervalo entre a primeira administração e a segunda administração é de cerca de dois dias, três dias, quatro dias ou cinco dias ou seis dias, e os intervalos entre as administrações subsequentes são de cerca de uma semana.

[521] Em algumas modalidades, a citocina mascarada é administrada em várias ocasiões ao longo de um período de tempo. A dosagem

que é administrada ao indivíduo em várias ocasiões pode, em algumas modalidades, ser a mesma dosagem para cada administração ou, em algumas modalidades, a citocina mascarada pode ser administrada ao indivíduo em duas ou mais dosagens diferentes. Por exemplo, em algumas modalidades, uma citocina mascarada é inicialmente administrada em uma dosagem em uma ou mais ocasiões e é posteriormente administrada em uma segunda dosagem em uma ou mais ocasiões, começando em um ponto de tempo posterior.

[522] Em algumas modalidades, uma citocina mascarada aqui descrita é administrada em uma dose fixa. Em algumas modalidades, uma citocina mascarada aqui descrita é administrada a um indivíduo em uma dosagem de cerca de 25 mg a cerca de 500 mg por dose. Em algumas modalidades, a citocina mascarada é administrada a um indivíduo em uma dosagem de cerca de 25 mg a cerca de 50 mg, cerca de 50 mg a cerca de 75 mg, cerca de 75 mg a cerca de 100 mg, cerca de 100 mg a cerca de 125 mg, cerca de 125 mg a cerca de 150 mg, cerca de 150 mg a cerca de 175 mg, cerca de 175 mg a cerca de 200 mg, cerca de 200 mg a cerca de 225 mg, cerca de 225 mg a cerca de 250 mg, cerca de 250 mg a cerca de 275 mg, cerca de 275 mg a cerca de 300 mg, cerca de 300 mg a cerca de 325 mg, cerca de 325 mg a cerca de 350 mg, cerca de 350 mg a cerca de 375 mg, cerca de 375 mg a cerca de 400 mg, cerca de 400 mg a cerca de 425 mg, cerca de 425 mg a cerca de 450 mg, cerca de 450 mg, a cerca de 475 mg ou cerca de 475 mg a cerca de 500 mg por dose.

[523] Em algumas modalidades, uma citocina mascarada aqui descrita é administrada a um indivíduo em uma dosagem com base no peso do indivíduo ou na área de superfície corporal (BSA). Dependendo do tipo e da gravidade da doença, cerca de 1 µg/kg a 15 mg/kg (por exemplo, 0,1 mg/kg-10 mg/kg) da citocina mascarada pode ser uma dosagem candidata inicial para a administração ao paciente, por exemplo, ou por uma ou mais administrações

separadas, ou por infusão contínua. Uma dosagem diária típica pode variar de cerca de 1 µg/kg a 100 mg/kg ou mais, dependendo dos fatores acima mencionados. Por administrações repetidas ao longo de vários dias ou mais, dependendo da condição, o tratamento, de forma geral, seria sustentado até que ocorresse uma supressão desejada dos sintomas de doença. Uma dosagem exemplificativa da citocina mascarada estaria no intervalo de cerca de 0,05 mg/kg a cerca de 10 mg/kg. Assim, uma ou mais doses de cerca de 0,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, 4,0 mg/kg ou 10 mg/kg (ou qualquer combinação destes) podem ser administradas ao paciente. Em algumas modalidades, uma citocina mascarada descrita no presente documento é administrada a um indivíduo em uma dosagem de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg ou cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 10 mg/kg. Em algumas modalidades, uma citocina mascarada descrita no presente documento é administrada a um indivíduo em uma dosagem de cerca de qualquer um dentre 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4,0 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6,0 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,0 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8,0 mg/kg, 8,5 mg/kg, 9,0 mg/kg, 9,5 mg/kg ou 10,0 mg/kg. Em algumas modalidades, uma citocina mascarada descrita no presente documento é administrada a um indivíduo em uma dosagem de cerca de ou pelo menos cerca de 0,1 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 0,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 1,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 1,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 2,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 2,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 3,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 3,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 4,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 4,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 5,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 5,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 6,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 6,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 7,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 7,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 8,0 mg/kg, cerca de ou

pelo menos cerca de 8,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 9,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 9,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 10,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 15,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 20 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 30 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 40 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 50 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 60 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 70 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 80 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 90 mg/kg ou cerca de ou pelo menos cerca de 100 mg/kg. Qualquer uma das frequências de dosagem descritas acima pode ser usada.

[524] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IL-2 mascarado descrito no presente documento é administrado em uma dose fixa. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IL-2 mascarado descrito no presente documento é administrado a um indivíduo em uma dosagem de cerca de 25 mg a cerca de 500 mg por dose. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-2 mascarado é administrado a um indivíduo em uma dosagem de cerca de 25 mg a cerca de 50 mg, cerca de 50 mg a cerca de 75 mg, cerca de 75 mg a cerca de 100 mg, cerca de 100 mg a cerca de 125 mg, cerca de 125 mg a cerca de 150 mg, cerca de 150 mg a cerca de 175 mg, cerca de 175 mg a cerca de 200 mg, cerca de 200 mg a cerca de 225 mg, cerca de 225 mg a cerca de 250 mg, cerca de 250 mg a cerca de 275 mg, cerca de 275 mg a cerca de 300 mg, cerca de 300 mg a cerca de 325 mg, cerca de 325 mg a cerca de 350 mg, cerca de 350 mg a cerca de 375 mg, cerca de 375 mg a cerca de 400 mg, cerca de 400 mg a cerca de 425 mg, cerca de 425 mg a cerca de 450 mg, cerca de 450 mg, a cerca de 475 mg ou cerca de 475 mg a cerca de 500 mg por dose.

[525] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IL-2 mascarado descrito no presente documento é administrado a um indivíduo em uma dosagem com base no peso ou área de superfície corporal (BSA) do indivíduo. Dependendo do tipo e da gravidade da doença, cerca de 1 µg/kg a 15

mg/kg (por exemplo, 0,1 mg/kg a 10 mg/kg) do anticorpo pode ser uma dosagem candidata inicial para a administração ao paciente, por exemplo, por uma ou mais administrações separadas, ou por infusão contínua. Uma dosagem diária típica pode variar de cerca de 1 µg/kg a 100 mg/kg ou mais, dependendo dos fatores acima mencionados. Por administrações repetidas ao longo de vários dias ou mais, dependendo da condição, o tratamento, de forma geral, seria sustentado até que ocorresse uma supressão desejada dos sintomas de doença. Uma dosagem exemplificativa do anticorpo estaria no intervalo de cerca de 0,05 mg/kg a cerca de 10 mg/kg. Assim, uma ou mais doses de cerca de 0,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, 4,0 mg/kg ou 10 mg/kg (ou qualquer combinação destes) podem ser administradas ao paciente. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IL-2 mascarado descrito no presente documento é administrado a um indivíduo em uma dosagem de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg ou cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 10 mg/kg. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IL-2 mascarado descrito no presente documento é administrado a um indivíduo em uma dosagem de cerca de qualquer um dentre 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4,0 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6,0 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,0 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8,0 mg/kg, 8,5 mg/kg, 9,0 mg/kg, 9,5 mg/kg ou 10,0 mg/kg. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IL-2 mascarado descrito no presente documento é administrado a um indivíduo em uma dosagem de cerca de ou pelo menos cerca de 0,1 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 0,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 1,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 1,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 2,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 2,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 3,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 3,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 4,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 4,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 5,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 5,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 6,0 mg/kg, cerca de ou

pelo menos cerca de 6,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 7,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 7,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 8,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 8,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 9,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 9,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 10,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 15,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 20 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 30 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 40 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 50 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 60 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 70 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 80 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 90 mg/kg ou cerca de ou pelo menos cerca de 100 mg/kg. Qualquer uma das frequências de dosagem descritas acima pode ser usada.

[526] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IL-15 mascarado descrito no presente documento é administrado em uma dose fixa. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IL-15 mascarado descrito no presente documento é administrado a um indivíduo em uma dosagem de cerca de 25 mg a cerca de 500 mg por dose. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IL-15 mascarado é administrado a um indivíduo em uma dosagem de cerca de 25 mg a cerca de 50 mg, cerca de 50 mg a cerca de 75 mg, cerca de 75 mg a cerca de 100 mg, cerca de 100 mg a cerca de 125 mg, cerca de 125 mg a cerca de 150 mg, cerca de 150 mg a cerca de 175 mg, cerca de 175 mg a cerca de 200 mg, cerca de 200 mg a cerca de 225 mg, cerca de 225 mg a cerca de 250 mg, cerca de 250 mg a cerca de 275 mg, cerca de 275 mg a cerca de 300 mg, cerca de 300 mg a cerca de 325 mg, cerca de 325 mg a cerca de 350 mg, cerca de 350 mg a cerca de 375 mg, cerca de 375 mg a cerca de 400 mg, cerca de 400 mg a cerca de 425 mg, cerca de 425 mg a cerca de 450 mg, cerca de 450 mg, a cerca de 475 mg ou cerca de 475 mg a cerca de 500 mg por dose.

[527] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IL-15

mascarado descrito no presente documento é administrado a um indivíduo em uma dosagem com base no peso ou área de superfície corporal (BSA) do indivíduo. Dependendo do tipo e da gravidade da doença, cerca de 1 µg/kg a 15 mg/kg (por exemplo, 0,1 mg/kg a 10 mg/kg) do polipeptídeo de IL-15 mascarado pode ser uma dosagem candidata inicial para a administração ao paciente, por exemplo, por uma ou mais administrações separadas, ou por infusão contínua. Uma dosagem diária típica pode variar de cerca de 1 µg/kg a 100 mg/kg ou mais, dependendo dos fatores acima mencionados. Por administrações repetidas ao longo de vários dias ou mais, dependendo da condição, o tratamento, de forma geral, seria sustentado até que ocorresse uma supressão desejada dos sintomas de doença. Assim, uma ou mais doses de cerca de 0,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, 4,0 mg/kg ou 10 mg/kg (ou qualquer combinação destes) podem ser administradas ao paciente. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IL-15 mascarado descrito no presente documento é administrado a um indivíduo em uma dosagem de cerca de 25 mg a cerca de 500 mg por dose. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IL-15 mascarado descrito no presente documento é administrado a um indivíduo em uma dosagem de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg ou cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 10 mg/kg. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IL-15 mascarado descrito no presente documento é administrado a um indivíduo em uma dosagem de cerca de qualquer um dentre 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4,0 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6,0 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,0 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8,0 mg/kg, 8,5 mg/kg, 9,0 mg/kg, 9,5 mg/kg ou 10,0 mg/kg. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IL-15 mascarado descrito no presente documento é administrado a um indivíduo em uma dosagem de cerca de ou pelo menos cerca de 0,1 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 0,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 1,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 1,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 2,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos

cerca de 2,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 3,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 3,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 4,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 4,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 5,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 5,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 6,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 6,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 7,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 7,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 8,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 8,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 9,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 9,5 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 10,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 15,0 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 20 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 30 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 40 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 50 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 60 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 70 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 80 mg/kg, cerca de ou pelo menos cerca de 90 mg/kg ou cerca de ou pelo menos cerca de 100 mg/kg. Qualquer uma das frequências de dosagem descritas acima pode ser usada.

[528] Um método de tratamento contemplado neste documento é o tratamento de um distúrbio ou doença com qualquer uma das citocinas ou composições mascaradas aqui descritas. Em algumas modalidades, o método de tratamento usa qualquer polipeptídeo de IL-2 mascarado aqui descrito, ou qualquer polipeptídeo de IL-15 mascarado aqui descrito, ou qualquer uma das composições compreendendo uma citocina mascarada aqui descrita. Distúrbios ou doenças que são tratáveis com as formulações da presente invenção incluem leucemia, linfoma, câncer de cabeça e pescoço, câncer colorretal, câncer de próstata, câncer de pâncreas, melanoma, câncer de mama, neuroblastoma, câncer de pulmão, câncer de ovário, osteossarcoma, câncer de bexiga, câncer cervical, câncer de fígado, câncer de rim, câncer de pele (por exemplo, carcinoma de células de Merkel) ou câncer testicular.

[529] Em algumas modalidades, é fornecido aqui um método de tratamento ou prevenção de um câncer por administração de quaisquer citocinas ou composições mascaradas aqui descritas. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um método de tratamento ou prevenção de um câncer pela administração de um polipeptídeo mascarado de IL-2, ou um polipeptídeo de IL-15 mascarado, ou qualquer uma das composições compreendendo uma citocina mascarada aqui descrita. Como usado aqui, o termo "câncer" refere-se a todos os tipos de câncer, neoplasia, ou tumores malignos encontrados em mamíferos, incluindo leucemia, linfomas, melanomas, tumores neuroendócrinos, carcinomas e sarcomas. Os cânceres exemplificativos que podem ser tratados com uma citocina mascarada, composição farmacêutica ou método fornecido no presente documento, incluem linfoma, sarcoma, câncer de bexiga, câncer ósseo, tumor cerebral, câncer cervical, câncer de cólon, câncer de esôfago, câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço, câncer de rim, mieloma, câncer de tireoide, leucemia, câncer de próstata, câncer de mama (por exemplo, triplo negativo, ER positivo, ER negativo, resistente à quimioterapia, resistente a Herceptin, HER2 positivo, resistente doxorrubicina, resistente a tamoxifeno, carcinoma ductal, carcinoma lobular, primário, metastático), câncer de ovário, câncer de pâncreas, câncer de fígado (por exemplo, carcinoma hepatocelular), câncer de pulmão (por exemplo, carcinoma de pulmão de células não pequenas, carcinoma de pulmão de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de pulmão de células grandes, carcinoma de pulmão de células pequenas, carcinoide, sarcoma), glioblastoma multiforme, glioma, melanoma, câncer de próstata, câncer de próstata resistente à castração, câncer de mama, câncer de mama triplo negativo, glioblastoma, câncer de ovário, câncer de pulmão, carcinoma de células escamosas (por exemplo, cabeça, pescoço ou esôfago), câncer colorretal, leucemia, leucemia mieloide aguda, linfoma, linfoma de células B ou mieloma múltiplo. Exemplos adicionais incluem, câncer da tireoide, sistema

endócrino, cérebro, mama, colo do útero, cólon, cabeça e pescoço, esôfago, fígado, rim, pulmão, pulmão de células não pequenas, melanoma, mesotelioma, ovário, sarcoma, estômago, útero ou Meduloblastoma, Doença de Hodgkin, Linfoma Não-Hodgkin, mieloma múltiplo, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, câncer de ovário, rabdomiossarcoma, trombocitose primária, macroglobulinemia primária, tumores cerebrais primários, câncer, insulinoma pancreático maligno, carcinoide maligno, câncer de bexiga urinária, lesões na pele pré-malignas, câncer testicular, linfomas, câncer de tireoide, neuroblastoma, câncer de esôfago, câncer do trato geniturinário, hipercalcemia maligna, câncer endometrial, câncer cortical adrenal, neoplasias do pâncreas endócrino ou exócrino, câncer medular da tireoide, carcinoma medular da tireoide, melanoma, câncer colorretal, câncer papilar de tireoide, carcinoma hepatocelular, doença de Paget do mamilo, Tumores Filoides, Carcinoma Lobular, Carcinoma Ductal, câncer das células estreladas do pâncreas, câncer das células estreladas hepáticas ou câncer de próstata.

[530] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou prevenção de leucemia pela administração de qualquer citocina mascarada ou composição descrita no presente documento. O termo "leucemia" refere-se amplamente para doenças malignas, progressivas dos órgãos formadores de sangue e é geralmente caracterizada por uma proliferação distorcida e desenvolvimento de leucócitos e seus precursores no sangue e medula óssea. A leucemia geralmente é clinicamente classificada com base em (1) duração e o caráter da doença-aguda ou crônica; (2) tipo de célula envolvida; mieloide (mielogênia), linfoide (linfogênia), ou monocítica; e (3) aumento ou não aumento do número de células anormais no sangue leucêmico ou aleucêmico (subleucêmico). Leucemias exemplificativas que podem ser tratadas com um composto, coposição farmacêutica ou método fornecido no presente documento incluem, por exemplo,

leucemia não linfocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crônica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T adulta, leucemia aleucêmica, leucemia leucocitêmica, leucemia basofílica, leucemia de blastócito, leucemia bovina, leucemia mieloide crônica, leucemia da cútis, leucemia embrionária, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células-tronco, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopênica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfogênica, leucemia linfoide, linfossarcoma, leucemia celular, leucemia de mastócitos, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia mieloblástica, leucemia mieloide, leucemia mieloide granulocítica, leucemia mielomonocítica, leucemia Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiplo, leucemia plasmocítica, leucemia promielocítica, leucemia de célula de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células-tronco, leucemia subleucêmica ou leucemia de células indiferenciadas.

[531] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou prevenção de sarcoma pela administração de qualquer citocina mascarada ou composição descrita no presente documento. O termo "sarcoma" geralmente se refere a um tumor que é composto de uma substância como o tecido conjuntivo embrionário e é geralmente composto por células intimamente embaladas incorporadas em uma substância homogênea ou fibrilar. Sarcomas que podem ser tratados com uma combinação de oxidante mitocondrial de ligação de tiol antineoplásico e um agente anticâncer incluem condrossarcoma, fibrossarcoma, linfossarcoma, melanossarcoma, mixossarcoma, osteossarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma de tecido adiposo, lipossarcoma, sarcoma alveolar de parte macia, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, cloroma sarcoma, corio carcinoma,

sarcoma embrionário, sarcoma de tumor de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico idiopático múltiplo pigmentado, sarcoma imunoblástico de células B, linfoma, sarcoma imunoblástico de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de célula de Kupffer, angiossarcoma, leucossarcoma, sarcoma maligno mesenquimoma, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma serocístico, sarcoma sinovial ou sarcoma de telangiectáltico.

[532] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou prevenção de melanoma pela administração de qualquer citocina mascarada ou composição descrita no presente documento. O termo "melanoma" deve significar um tumor proveniente do sistema melanocítico da pele e outros órgãos. Melanomas que podem ser tratados com um composto, composição farmacêutica ou método fornecido no presente pedido incluem, por exemplo, melanoma lentiginoso acral, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma lentigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungueal ou melanoma extensivo superficial.

[533] Em algumas modalidades, é fornecido aqui um método de tratamento ou prevenção de um carcinoma por administração de quaisquer citocinas ou composições mascaradas aqui descritas. O termo "carcinoma" refere-se a um crescimento novo maligno composto de células epiteliais tendendo a se infiltrar nos tecidos vizinhos e dar origem a metástases. Carcinomas exemplificativos que podem ser tratados com uma combinação de oxidante mitocondrial de ligação de tiol antineoplásico e um agente anticâncer incluem, por exemplo, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma

adenocístico, carcinoma cístico de adenoide, carcinoma adenomatoso, carcinoma do córtex adrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de célula basal, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoescamosas, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogênico, carcinoma de giros cerebrais, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriônico, carcinoma coloide, carcinoma comedo, carcinoma corpus, carcinoma cribriforme, carcinoma en cuirasse, carcinoma cutâneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma do duto, carcinoma ductal, carcinoma duro, carcinoma embrionário, carcinoma encefaloide, carcinoma epidermoide, carcinoma epitelial adenoide, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcere, carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células da granulosa, carcinoma da matriz capilar, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, carcinoma embrionário infantil, carcinoma in situ, carcinoma intraepidermal, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de célula Kulchitzky, carcinoma de grandes células, carcinoma lenticular, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma lobular, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma mole, carcinoma mucinoso, carcinoma mucíparo, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucoso, carcinoma de muco, carcinoma mixomatódeo, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células de aveia, carcinoma ossificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilífero, carcinoma periportal, carcinoma pré-invasivo, carcinoma pua, carcinoma pultaceo, carcinoma de células renais do rim, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatódeo, carcinoma schneideriano, carcinoma escirroso, carcinoma scroti, carcinoma de células em anel de sinete, carcinoma simplex, carcinoma de

células pequenas, carcinoma solanoide, carcinoma de células esferoidais, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma espinocelular, carcinoma de células escamosas, carcinoma corda, carcinoma telangiectático, carcinoma telangiectásico, carcinoma de células transicionais, carcinoma tuberoso, carcinoma tubular, carcinoma tuberosa, carcinoma verrucoso ou carcinoma viloso.

[534] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou prevenção de câncer metastático pela administração de qualquer citocina mascarada ou composição descrita no presente documento. Como usado aqui, os termos "metástase", "metastático" e "câncer metastático" podem ser usados de modo intercambiável e se referem à propagação de uma doença ou distúrbio proliferativo, por exemplo, câncer, de um órgão ou outro órgão não adjacente ou parte de órgão. O câncer ocorre em um sítio de origem, por exemplo, mama, sítio que é conhecido como um tumor primário, por exemplo, câncer de mama primário. Algumas células de câncer no tumor primário ou sítio de origem adquirem a capacidade de penetrar e se infiltrar no tecido normal circundante na área local e/ou a capacidade de penetrar as paredes do sistema linfático ou sistema vascular circulando através do sistema para outros sítios e tecidos do corpo. Um segundo tumor clinicamente detectável formado das células de câncer de um tumor primário é referido como um tumor metastático ou secundário. Quando as células de câncer metastatizam, o tumor metastático e suas células são presumivelmente semelhantes ao tumor original. Assim, se o câncer de pulmão metastatiza para o peito, o tumor secundário no sítio da mama consiste em células pulmonares anormais e células de mama não anormais. O tumor secundário na mama é referido como um câncer de pulmão metastático. Assim, a frase câncer metastático se refere a uma doença em que um indivíduo tem ou teve um tumor primário e tem um ou mais tumores secundários. As frases câncer não metastático ou sujeitos com câncer que não

é metastático se refere a doenças em que os sujeitos têm um tumor primário, mas não um ou mais tumores secundários. Por exemplo, câncer de pulmão metastático refere-se a uma doença em um indivíduo com ou com uma história de um tumor de pulmão primário e com um ou mais tumores secundários em um segundo local ou em vários locais, por exemplo, na mama.

[535] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou prevenção de câncer pela administração de qualquer citocina mascarada ou composição descrita no presente documento em combinação com um agente anticâncer. O agente anticâncer pode ser qualquer agente capaz de reduzir o crescimento de câncer, interferir na replicação de células de câncer, direta ou indiretamente matar as células de câncer, reduzir a metástase, reduzir o suprimento de sangue tumoral ou reduzir a sobrevivência de células. Em algumas modalidades, o agente anticâncer é selecionado do grupo que consiste em um inibidor de PD-1, um inibidor de EGFR, um inibidor de HER2, um inibidor de VEGFR, um inibidor de CTLA-4, um inibidor de BTLA, um inibidor de B7H4, um inibidor de B7H3, um inibidor de CSFIR, um inibidor de HVEM, um inibidor de CD27, um inibidor de KIR, um inibidor de NKG2A, um agonista de NKG2D, um inibidor de TWEAK, um inibidor de ALK, um anticorpo de direcionamento de CD52, um anticorpo de direcionamento de CCR4, um inibidor de PD-L1, um inibidor de KIT, um inibidor de PDGFR, um inibidor de BAFF, um inibidor de HDAC, um inibidor de ligante VEGF, uma molécula de direcionamento de CD19, uma molécula de direcionamento de FOLR1, uma molécula de direcionamento de DLL3, uma molécula de direcionamento de DKK1, uma molécula de direcionamento de MUC1, uma molécula de direcionamento de MUC16, uma molécula de direcionamento de PSMA, uma molécula de direcionamento de MSLN, uma molécula de direcionamento de NY-ES0-1, uma molécula de direcionamento de B7H3, uma molécula de direcionamento de B7H4, uma molécula de

direcionamento de BCMA, uma molécula de direcionamento de CD29, uma molécula de direcionamento de CD151, uma molécula de direcionamento de CD123, uma molécula de direcionamento de CD33, uma molécula de direcionamento de CD37, uma molécula de direcionamento de CDH19, uma molécula de direcionamento de CEA, uma molécula de direcionamento de Claudin 18,2, uma molécula de direcionamento de CLEC12A, uma molécula de direcionamento de EGFRVIII, uma molécula de direcionamento de EPCAM, uma molécula de direcionamento de EPHA2, uma molécula de direcionamento de FCRH5, uma molécula de direcionamento de FLT3, uma molécula de direcionamento de GD2, uma molécula de direcionamento de glipicano 3, uma molécula de direcionamento de gpA33, uma molécula de direcionamento de GPRC5D, uma molécula de direcionamento de IL-23R, uma molécula de direcionamento de IL-1RAP, uma molécula de direcionamento de MCSP, uma molécula de direcionamento de RON, uma molécula de direcionamento de ROR1, uma molécula de direcionamento de STEAP2, uma molécula de direcionamento de TfR, uma molécula de direcionamento de CD166, uma molécula de direcionamento de TPBG, uma molécula de direcionamento de TROP2, um inibidor de proteassoma, um inibidor de ABL, um inibidor de CD30, um inibidor de FLT3, um inibidor de MET, um inibidor de RET, um inibidor de IL-1β, um inibidor de MEK, um inibidor de ROS1, um inibidor de BRAF, um inibidor de CD38, um inibidor de RANKL, um inibidor de B4GALNT1, um inibidor de SLAMF7, um inibidor de IDH2, um inibidor de mTOR, um anticorpo direcionamento CD20, um inibidor de BTK, um inibidor de PI3K, um inibidor de FLT3, um inibidor de PARP, um inibidor de CDK4, um inibidor de CDK6, um inibidor de FGFR, um inibidor de RAF, um inibidor de JAK1, um inibidor de JAK2, um inibidor de JAK3, um inibidor de IL-6, um inibidor de IL-17, um inibidor suavizado, um inibidor de IL-6R, um inibidor de BCL2, um inibidor de PTCH, um inibidor de PIGF, um inibidor de TGFB, um agonista de CD28, um agonista de

CD3, um agonista de CD40, um agonista de GITR, um agonista de OX40, um agonista de VISTA, um agonista de CD137, um inibidor de LAG3, um inibidor de TIM3, um inibidor de TIGIT e um inibidor de IL-2R.

[536] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou prevenção de um câncer pela administração de qualquer citocina mascarada descrita no presente documento em combinação com um agente anti-inflamatório. O agente anti-inflamatório pode ser qualquer agente capaz de prevenir, neutralizar, inibir ou reduzir a inflamação.

[537] Em algumas modalidades, o agente anti-inflamatório é um inibidor da ciclo-oxigenase (COX). O inibidor de COX pode ser qualquer agente que iniba a atividade de COX-1 e/ou COX-2. Em algumas modalidades, o inibidor de COX inibe seletivamente COX-1 (ou seja, o inibidor de COX inibe a atividade de COX-1 mais do que inibe a atividade de COX-2). Em algumas modalidades, o inibidor de COX inibe seletivamente COX-2 (isto é, o inibidor de COX inibe a atividade de COX-2 mais do inibe a atividade de COX-1). Em algumas modalidades, o inibidor COX inibe COX-1 e COX-2.

[538] Em algumas modalidades, o inibidor de COX é um inibidor de COX-1 seletivo e é selecionado do grupo que consiste em SC-560, FR122047, P6, mofezolac, TFAP, flurbiprofeno e cetoprofeno. Em algumas modalidades, o inibidor de COX é um inibidor seletivo de COX-2 e é selecionado do grupo que consiste em celecoxibe, rofecoxibe, meloxicam, piroxicam, deracoxibe, parecoxibe, valdecoxibe, etoricoxibe, um derivado de cromeno, um derivado de cromano, N- (2 -ciclo-hexiloxinitrofenil) metanossulfonamida, parecoxibe, lumiracoxibe, RS 57067, T-614, BMS-347070, JTE-522, S-2474, SVT- 2016, CT-3, ABT-963, SC-58125, nimesulida, flosulida, NS -398, L-745337, RWJ-63556, L-784512, darbufelona, CS-502, LAS-34475, LAS- 34555, S-33516, diclofenaco, ácido mefenâmico e SD-8381. Em algumas modalidades,

o inibidor de COX é selecionado do grupo que consiste em ibuprofeno, naproxeno, cetorolaco, indometacina, aspirina, naproxeno, tolmetina, piroxicam e meclofenamato. Em algumas modalidades, o inibidor de COX é selecionado do grupo que consiste em SC-560, FR122047, P6, mofezolac, TFAP, flurbiprofeno, cetoprofeno, celecoxibe, rofecoxibe, meloxicam, piroxicam, deracoxibe, parecoxibe, valdecoxibe, etoricoxibe, um derivado de cromeno, um derivado de cromano, N-(2-ciclo-hexiloxinitrofenil)metanossulfonamida, parecoxibe, lumiracoxibe, RS 57067, T-614, BMS-347070, JTE-522, S-2474, SVT- 2016, CT-3, ABT-963, SC-58125, nimesulida, flosulida, NS-398, L- 745337, RWJ-63556, L-784512, darbufelona, CS-502, LAS-34475, LAS- 34555, S-33516, diclofenaco, ácido mefenâmico, SD-8381, ibuprofeno, naproxeno, cetorolac, indometacina, aspirina, naproxeno, tolmetina, piroxicam e meclofenamato.

[539] Em algumas modalidades, o agente anti-inflamatório é um inibidor de NF-κB. O inibidor de NF-κB pode ser qualquer agente que inibe a atividade da via de NF-κB. Em algumas modalidades, o inibidor de NF-κB é selecionado do grupo que consiste em um inibidor do complexo IKK, um inibidor da degradação IκB, um inibidor da translocação nuclear NF-κB, um inibidor da acetilação p65, um inibidor da ligação ao DNA NF-κB, um inibidor de transativação de NF-κB e um inibidor de indução de p53.

[540] Em algumas modalidades, o inibidor do complexo IKK é selecionado do grupo que consiste em TPCA-1, NF-κB Inibidor de Ativação VI (BOT-64), BMS-345541, amlexanox, SC-514 (GK-01140), IMD-0354, e IKK-16. Em algumas modalidades, o inibidor da degradação IκB é selecionado do grupo que consiste em BAY-11-7082, MG-115, MG-132, lactacistina, epoxomicina, partenolida, carfilzomibe e MLN-4924 (pevonedistat). Em algumas modalidades, o inibidor de translocação nuclear NF-κB é selecionado do grupo que consiste em JSH-23 e rolipram. Em algumas modalidades, o inibidor de acetilação p65 é selecionado do grupo que consiste em ácido gálico e ácido anacárdico. Em

algumas modalidades, o inibidor de ligação ao DNA de NF-κB é selecionado do grupo que consiste em GYY-4137, p-XSC, CV-3988 e prostaglandina E2 (PGE2). Em algumas modalidades, o inibidor da transativação NF-κB é selecionado do grupo que consiste em LY-294002, wortmanina e mesalamina. Em algumas modalidades, o inibidor de indução de p53 é selecionado do grupo que consiste em quinacrina e flavopiridol. Em algumas modalidades, o inibidor de NF-κB é selecionado do grupo que consiste em TPCA-1, Inibidor de Ativação de NF-κB VI (BOT-64), BMS-345541, amlexanox, SC-514 (GK-01140), IMD-0354, IKK-16, BAY-11-7082, MG-115, MG-132, lactacistina, epoxomicina, partenolida, carfilzomibe, MLN-4924 (pevonedistat), JSH-23 rolipram, ácido gálico, ácido anacárdico, GYY-4137, p-XSC, CV-3988, prostaglandina E2 (PGE2), LY-294002, wortmanina, mesalamina, quinacrina e flavopiridol.

[541] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou prevenção de câncer pela administração de qualquer citocina mascarada ou composição descrita no presente documento em combinação com uma proteína terapêutica anticâncer. A proteína terapêutica anticâncer pode ser qualquer proteína terapêutica capaz de reduzir o crescimento do câncer, interferir na replicação das células cancerosas, exterminar direta ou indiretamente as células cancerosas, reduzir a metástase, reduzir o suprimento de sangue tumoral ou reduzir a sobrevivência das células. Proteínas terapêuticas anticâncer exemplificativas podem ter a forma de um anticorpo ou fragmento do mesmo, um derivado de anticorpo, um anticorpo biespecífico, uma célula T de receptor de antígeno quimérico (CAR), uma proteína de fusão ou um engager de célula T biespecífico (BiTE).

[542] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método de tratamento ou prevenção de uma doença inflamatória ou autoimune pela administração de qualquer citocina mascarada ou composição descrita no presente documento. O termo "doença inflamatória"

refere-se a uma doença causada por, resultante de ou resultando em inflamação. O termo "doença autoimune" refere-se a uma doença na qual o próprio sistema imunológico do indivíduo ataca suas próprias células ou tecidos.

[543] Em algumas modalidades, a doença inflamatória ou autoimune é selecionada do grupo que consiste em aterosclerose, obesidade, doença inflamatória intestinal (IBD), artrite reumatoide, encefalite alérgica, psoríase, doença cutânea atópica, osteoporose, peritonite, hepatite, lúpus, doença celíaca, síndrome de Sjogren, polimialgia reumática, esclerose múltipla (MS), espondilite anquilosante diabetes mellitus tipo 1, alopecia areata, vasculite e arterite temporal, doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD), asma, COPD, uma doença autoimune paraneoplásica, inflamação da cartilagem, artrite juvenil, artrite reumatoide juvenil, artrite reumatoide juvenil pauciarticular, artrite reumatoide juvenil poliarticular, artrite reumatoide juvenil de início sistêmico, espondilite anquilosante juvenil, artrite enteropática juvenil, artrite reativa juvenil, Síndrome de Reiter juvenil, Síndrome SEA (Soronegatividade, Entesopatia, Síndrome de Artropatia), dermatomiosite juvenil, artrite psoriática juvenil, Escleroderma juvenil, lúpus eritematoso sistêmico juvenil, vasculite juvenil, artrite reumatoide pauciarticular, artrite reumatoide de início sistêmico, artrite enteropática, artrite reativa, Síndrome de Reiter, dermatomiosite, artrite psoriática, Escleroderma, vasculite, miolite, polimiolite, dermatomiolite, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, arterite, polomialgia reumática, sarcoidose, esclerose, esclerose biliar primária, colangite esclerosante, psoríase, psoríase em placas, psoríase gutata, psoríase inversa, psoríase pustular, psoríase eritrodérmica, dermatite, dermatite atópica, aterosclerose, doença de Still, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), miastenia grave, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença celíaca, rinossinusite, rinossinusite com pólipos, esofagite eosinofílica, bronquite eosinofílica, doença de Guillain-Barré, tireoidite (por exemplo, doença de Graves), doença de Addison, fenômeno de Raynaud,

hepatite autoimune, rejeição de transplante, dano renal, vasculite induzida por hepatite C ou perda espontânea de gravidez.

V. ARTIGOS DE MANUFATURA OU KITS

[544] Em outro aspecto, é fornecido um artigo de fabricação ou kit que compreende qualquer citocina mascarada aqui descrita. O artigo de fabricação ou kit pode compreender ainda instruções para o uso das citocinas nos métodos da invenção. Assim, em certas modalidades, o artigo de fabricação ou kit compreende instruções para o uso de uma citocina mascarada em métodos para tratar ou prevenir um distúrbio (por exemplo, um câncer) em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de uma citocina mascarada. Por exemplo, em certas modalidades, o artigo de manufatura ou kit compreende instruções para uso de um polipeptídeo de IL-2 mascarado em métodos para tratamento ou prevenção de um distúrbio (por exemplo, um câncer) em um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um polipeptídeo de IL-2 mascarado. Em determinadas modalidades, o indivíduo ou indivíduo é um ser humano. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença selecionada do grupo que consiste em leucemia, linfoma, câncer de cabeça e pescoço, câncer colorretal, câncer de próstata, câncer pancreático, melanoma, câncer de mama, neuroblastoma, câncer de pulmão, câncer de ovário, osteossarcoma, câncer de bexiga, câncer cervical, câncer de fígado, câncer de rim, câncer de pele ou câncer testicular.

[545] O artigo de fabricação ou kit pode compreender ainda um recipiente. Recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas, frascos (por exemplo, frascos de câmara dupla), seringas (como seringas de câmara única ou dupla), tubos de ensaio e bolsas intravenosas (IV). Os recipientes podem ser formados a partir de uma variedade de materiais, como vidro ou plástico. O recipiente contém a formulação. Em algumas modalidades, a formulação é uma formulação liofilizada. Em algumas modalidades, a formulação é uma formulação

congelada. Em algumas modalidades, a formulação é uma formulação líquida.

[546] O artigo de fabricação ou kit pode compreender ainda um rótulo ou uma bula, que está no recipiente ou associada a ele, pode indicar instruções para reconstituição e/ou uso da formulação. O rótulo ou bula pode ainda indicar que a formulação é útil ou destinada para subcutânea, intravenosa ou outros modos de administração para tratar ou prevenir um distúrbio (por exemplo, um câncer) em um indivíduo. O recipiente que contém a formulação pode ser um frasco de uso único ou um frasco de uso múltiplo, o que permite administrações repetidas da formulação reconstituída. O artigo de fabricação ou kit pode compreender ainda um segundo recipiente compreendendo um diluente adequado. O artigo de fabricação ou kit pode incluir ainda outros materiais desejáveis do ponto de vista comercial, terapêutico e do usuário, incluindo outros tampões, diluentes, filtros, agulhas, seringas e/ou bulas com as instruções de uso.

[547] Em uma modalidade específica, a presente invenção fornece kits para uma unidade de administração de dose única. Esses kits compreendem um recipiente de uma formulação aquosa de citocina terapêutica, incluindo seringas pré-cheias com uma ou várias câmaras. Seringas pré-cheias exemplificativas estão disponíveis na Vetter GmbH, Ravensburg, Alemanha.

[548] O artigo de fabricação ou kit aqui opcionalmente compreende ainda um recipiente que compreende um segundo medicamento, em que a citocina mascarada é um primeiro medicamento e cujo artigo ou kit compreende ainda instruções no rótulo ou bula para tratar o indivíduo com o segundo medicamento, em uma quantidade efetiva.

[549] Em outra modalidade, é fornecido aqui um artigo de fabricação ou kit compreendendo as formulações aqui descritas para administração em um dispositivo autoinjetor. Um autoinjetor pode ser descrito como um dispositivo de injeção que, após a ativação, fornecerá seu conteúdo

sem ação adicional necessária do paciente ou administrador. São particularmente adequados para automedicação de formulações terapêuticas quando a taxa de entrega deve ser constante e o tempo de entrega é maior do que alguns momentos.

VI. DEFINIÇÕES

[550] A menos que caso contrário definido, todos os termos da técnica, notações e outros termos científicos ou terminologia utilizados aqui são destinados a ter os significados comumente entendidos por aqueles versados na técnica aos quais pertence esta invenção. Em alguns casos, os termos com significados comumente entendidos são aqui definidos para maior clareza e/ou para pronta referência, e a inclusão de tais definições aqui não deve ser necessariamente interpretada como representando uma diferença substancial em relação ao que geralmente é entendido na técnica.

[551] Deve-se compreender que esta invenção não está limitada às composições ou sistemas biológicos específicos que podem, é claro, variar. Também deve ser compreendido que a terminologia empregada neste documento é usada com a finalidade de descrever modalidades particulares apenas e não se destina a ser limitante. Conforme usado neste relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma" e "o(a)" incluem referentes plurais a menos que o contexto indique claramente de outra forma. Assim, por exemplo, a referência a "um polipeptídeo de IL-2" inclui opcionalmente uma combinação de dois ou mais de tais polipeptídeos e semelhantes.

[552] O termo "cerca de", conforme usado neste documento, refere-se à faixa de erro usual para o respectivo valor prontamente conhecido pelo especialista nesse campo técnico. A referência a "cerca de" um valor ou parâmetro inclui (e descreve) aqui modalidades que são dirigidas a esse valor ou parâmetro, por si só.

[553] Entende-se que os aspectos e as modalidades da invenção descritos neste documento incluem "compreendendo", "consistindo" e "consistindo essencialmente em" aspectos e modalidades.

[554] Conforme usado no presente documento, o termo "e/ou" se refere a qualquer um dos itens, qualquer combinação dos itens, ou a todos os itens aos quais esse termo está associado. Da mesma forma, o termo "e/ou" como usado em uma frase tal como "A, B e/ou C" se destina a abranger cada uma das seguintes modalidades: A, B e C; A, B ou C; A ou B; A ou C; B ou C; A e B; A e C; B e C; A e B ou C, B e A ou C, C e A ou B, A (apenas); B (apenas); e C (apenas).

[555] O termo "anticorpo" inclui anticorpos policlonais, anticorpos monoclonais (incluindo anticorpos de comprimento total que têm uma região Fc de imunoglobulina), composições de anticorpos com especificidade poliepitópica, anticorpos multiespecíficos (por exemplo, anticorpos biespecíficos, diacorpos e moléculas de cadeia única), bem como fragmentos de anticorpos (por exemplo, Fab, F(ab')2 e Fv). O termo "imunoglobulina" (Ig) é usado permutavelmente com "anticorpo" neste documento.

[556] O termo "diacorpos" se refere a pequenos fragmentos de anticorpo com dois sítios de ligação de antígeno, os quais fragmentos compreendem um domínio variável de cadeia pesada (VH) conectado a um domínio variável de cadeia leve (VL) na mesma cadeia de polipeptídeos (VH-VL).

[557] A unidade básica de anticorpo de 4 cadeias é uma glicoproteína heterotetramérica composta por duas cadeias leves (L) idênticas e duas cadeias pesadas (H) idênticas. Um anticorpo IgM consiste em 5 das unidades heterotetraméricas básicas juntamente com um polipeptídeo adicional chamado cadeia J e contém 10 sítios de ligação ao antígeno, enquanto os anticorpos IgA compreendem de 2 a 5 das unidades básicas de 4 cadeias que

podem polimerizar para formar conjuntos polivalentes em combinação com a cadeia J. No caso da IgGs, a unidade de 4 cadeias é geralmente de cerca de 150000 daltons. Cada cadeia L está ligada a uma cadeia H por uma ligação de dissulfeto covalente, enquanto as duas cadeias H estão ligadas entre si por uma ou mais ligações de dissulfeto, dependendo do isotipo de cadeia H. Cada cadeia H e L também possui pontes de dissulfeto intracadeia regularmente espaçadas. Cada cadeia H tem, no N-terminal, um domínio variável (VH), seguido por três domínios constantes (CH) para cada uma das cadeias α e γ e quatro domínios CH para isotipos μ e ε. Cada cadeia L tem no N-terminal, um domínio variável (VL) seguido de um domínio constante na sua outra extremidade. O VL está alinhado com o VH e o CL está alinhado com o primeiro domínio constante da cadeia pesada (CH1). Acredita-se que os resíduos de aminoácidos específicos formem uma interface entre os domínios variáveis de cadeia leve e de cadeia pesada. O emparelhamento de um VH e VL juntos forma um único sítio de ligação ao antígeno. Para a estrutura e as propriedades das diferentes classes de anticorpos, consultar, por exemplo, Basic and Clinical Immunology, 8ª edição, Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, página 71 e Capítulo 6.

[558] A cadeia L a partir de quaisquer espécies de vertebrados pode ser atribuída a um dos dois tipos claramente distintos, chamado kappa e lambda, com base nas sequências de aminoácido de seus domínios constantes. Dependendo da sequência de aminoácidos do domínio constante de suas cadeias pesadas (CH), as imunoglobulinas podem ser atribuídas a diferentes classes ou isotipos. Existem cinco classes de imunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, tendo cadeias pesadas designadas α, δ, ε, γ e μ, respectivamente. As classes γ e α são ainda divididas em subclasses com base em diferenças relativamente menores na sequência e na função CH, por exemplo, os seres humanos expressam as seguintes subclasses: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e

IgA2. Os anticorpos IgG1 podem existir em múltiplas variantes polimórficas denominadas alótipos (revisados em Jefferis e Lefranc 2009. mAbs Vol 1 Issue 4 1-7) qualquer um dos quais é adequado para uso na invenção. Variantes alotípicas comuns em populações humanas são aquelas designadas pelas letras a, f, n, z.

[559] Um anticorpo “isolado” é um que foi identificado, separado e/ou recuperado de um componente de seu ambiente de produção (por exemplo, natural ou recombinantemente). Em algumas modalidades, o polipeptídeo isolado está livre de associação com todos os outros componentes de seu ambiente de produção. Componentes contaminantes de seu ambiente de produção, como aqueles que resultam de células transfectadas recombinantes, são materiais que tipicamente interfeririam na pequisa, no diagnóstico ou nos usos terapêuticos para o anticorpo e podem incluir enzimas, hormônios e outros solutos proteináceos ou não proteináceos. Em algumas modalidades, o polipeptídeo é purificado: (1) a mais de 95% em peso de anticorpo como determinado por, por exemplo, o método de Lowry, e em algumas modalidades, a mais de 99% em peso; (1) até um grau suficiente para obter pelo menos 15 resíduos de sequência de aminoácidos N-terminal ou interna por utilização de um sequenciador de copo giratório, ou (3) a homogeneidade por SDS-PAGE em condições não redutoras ou redutoras usando azul de Coomassie ou coloração de prata. Anticorpo isolado inclui o anticorpo in situ dentro de células recombinantes, visto que pelo menos um componente do ambiente natural do anticorpo não estará presente. Normalmente, entretanto, o polipeptídeo ou anticorpo isolado é preparado por pelo menos uma etapa de purificação.

[560] O termo “anticorpo monoclonal" conforme usado no presente documento se refere a um anticorpo obtido de uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, isto é, os anticorpos individuais compreendendo a população são idênticos, exceto por mutações de ocorrência

possivelmente natural e/ou modificações pós-traducionais (por exemplo, isomerizações, amidações) que podem estar presentes em menores quantidades. Em algumas modalidades, os anticorpos monoclonais têm uma clivagem C-terminal na cadeia pesada e/ou cadeia leve. Por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5 resíduos de aminoácidos são clivados no terminal C da cadeia pesada e/ou da cadeia leve. Em algumas modalidades, a clivagem C-terminal remove uma lisina C-terminal da cadeia pesada. Em algumas modalidades, anticorpos monoclonais têm uma clivagem N-terminal na cadeia pesada e/ou cadeia leve. Por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5 resíduos de aminoácidos são clivados no terminal N da cadeia pesada e/ou cadeia leve. Em algumas modalidades, as formas truncadas de anticorpos monoclonais podem ser feitas por técnicas recombinantes. Em algumas modalidades, os anticorpos monoclonais são altamente específicos, sendo direcionados contra um único sítio antigênico. Em algumas modalidades, os anticorpos monoclonais são altamente específicos, sendo direcionados contra vários sítios antigênicos (como um anticorpo biespecífico ou um anticorpo multiespecífico). O modificador “monoclonal” indica o caráter do anticorpo como sendo obtido de uma população substancialmente homogênea de anticorpos, e não deve ser interpretado como exigindo a produção do anticorpo por nenhum método particular. Por exemplo, os anticorpos monoclonais a serem usados de acordo com a presente invenção podem ser feitos por uma variedade de técnicas, incluindo, por exemplo, o método de hibridoma, métodos de DNA recombinante, tecnologias de exibição de fago e tecnologias para a produção de humanos ou humanos como anticorpos em animais que têm partes ou todos os loci de imunoglobulina humana ou genes que codificam sequências de imunoglobulina humana.

[561] Os termos "anticorpo de comprimento total", "anticorpo intacto", e "anticorpo inteiro" são usados neste documento permutavelmente para se referir a um anticorpo na sua forma substancialmente intacta, em

oposição a um fragmento de anticorpo. Especificamente, os anticorpos completos incluem aqueles com cadeias pesadas e leves incluindo uma região Fc. Os domínios constantes podem ser domínios constantes de sequência nativa (por exemplo, domínios constantes de sequência nativa humanos) ou variantes de sequência de aminoácidos dos mesmos. Em alguns casos, o anticorpo intacto pode ter uma ou mais funções efetoras.

[562] Um "fragmento de anticorpo" compreende uma porção de um anticorpo intacto, como a região de ligação do antígeno e/ou a região variável do anticorpo intacto, e/ou a região constante do anticorpo intacto. Exemplos de um fragmento de anticorpo incluem a região Fc do anticorpo, uma porção da região Fc ou uma porção do anticorpo compreendendo a região Fc. Exemplos de fragmentos de ligação ao antígeno incluem anticorpos de domínio (dAbs), fragmentos Fab, Fab', F(ab')2 e Fv; diacorpos; anticorpos lineares (consultar a Patente US nº 5.641.870, Exemplo 2; Zapata et al., Protein Eng. 8(10): 1057-1062 [1995]); moléculas de anticorpo de cadeia única e anticorpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticorpos. Anticorpos de cadeia pesada simples ou anticorpos de cadeia leve simples podem ser geneticamente modificados ou, no caso da cadeia pesada, podem ser isolados de camelídeos, tubarões, bibliotecas ou camundongos geneticamente modificados para produzir moléculas de cadeia pesada única.

[563] A digestão com papaína de anticorpos produziu dois fragmentos idênticos de ligação ao antígeno, chamados fragmentos "Fab" e um fragmento "Fc" residual, uma designação que reflete a capacidade de cristalizar prontamente. O fragmento Fab consiste em uma cadeia L inteira, juntamente com o domínio da região variável da cadeia H (VH), e o primeiro domínio constante de uma cadeia pesada (CH1). Cada fragmento Fab é monovalente em relação à ligação ao antígeno, isto é, tem um único sítio de ligação ao antígeno. O tratamento com pepsina de um anticorpo produz um único fragmento grande

F(ab′)2 que corresponde grosso modo a dois fragmentos Fab ligados por dissulfeto com atividade diferente de ligação ao antígeno e ainda é capaz de reticular o antígeno. Os fragmentos Fab' diferem dos fragmentos Fab por terem alguns resíduos adicionais no terminal carbóxi do domínio CH1 incluindo uma ou mais cisteínas da região de dobradiça do anticorpo. Fab'-SH é a designação neste documento para Fab' na qual os resíduos de cisteína dos domínios constantes carregam um grupo de tiol livre. Fragmentos de anticorpo F(ab')2 originalmente foram produzidos como pares de fragmentos Fab', os quais têm cisteínas de articulação entre eles. Outros acoplamentos químicos de fragmentos de anticorpo também são conhecidos. O fragmento Fc compreende as porções carbóxi-terminal das duas correntes H mantidas juntas por dissulfetos. As funções efetoras dos anticorpos são determinadas por sequências e glicano na região Fc, a região que também é reconhecida pelos receptores Fc (FcR) encontrados em certos tipos de células.

[564] O termo "região Fc" aqui é usado para definir uma região C-terminal de uma cadeia pesada de imunoglobulina, incluindo regiões de Fc de sequência nativa e regiões de Fc variantes. Embora os limites da região Fc de uma cadeia pesada de imunoglobulina possam variar, a região Fc de cadeia pesada de IgG humana é normalmente definida para se esticar a partir de um resíduo de aminoácido na posição Cys226, ou de Pro230, para o seu terminal carboxila. As regiões Fc de sequência nativa adequadas para utilização nos anticorpos da invenção incluem IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 humanas.

[565] O termo "citocina" refere-se a um polipeptídeo secretado ou fragmento ativo ou mutante do mesmo que modula a atividade das células, particularmente células do sistema imunológico. Exemplos de citocinas incluem, por exemplo, quimiocinas, interferons, interleucinas, linfocinas e fatores de necrose tumoral. O termo abrange qualquer proteína citocina, ou um fragmento funcional ou variante desta. O termo abrange qualquer citocina nativa a partir de

qualquer fonte de vertebrado, incluindo mamíferos, tais como primatas (por exemplo, seres humanos) e roedores (por exemplo, ratos e camundongos), a menos que indicado de outra forma. O termo abrange uma forma não-processada da citocina, bem como qualquer forma da citocina que resulte do processamento na célula. O termo também abrange variantes de ocorrência natural de uma citocina. O termo também abrange variantes de ocorrência não natural de uma citocina, como truncamentos, deleções, formas em que a citocina está ligada a outra molécula e variantes causadas por pelo menos uma alteração de aminoácido na sequência de aminoácidos (por exemplo, por substituição, adição ou exclusão). Em alguns aspectos, as variantes ou homólogos têm pelo menos 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência de aminoácidos em toda a sequência ou uma porção da sequência (por exemplo, 50, 100, 125 ou 150 ou mais porções contínuas de aminoácidos) em comparação com um polipeptídeo de citocina de ocorrência natural.

[566] O termo "IL-2" ou "polipeptídeo de IL-2", tal como aqui utilizado, refere-se a qualquer proteína interleucina-2 (IL-2), ou um fragmento funcional ou variante desta. O termo abrange qualquer IL-2 nativa a partir de qualquer fonte de vertebrado, incluindo mamíferos, tais como primatas (por exemplo, seres humanos) e roedores (por exemplo, ratos e camundongos), a menos que indicado de outra forma. O termo abrange IL-2 não processada (por exemplo, uma forma precursora de IL-2 de comprimento total que consiste nos resíduos de aminoácidos 1-153), bem como qualquer forma de IL-2 que resulte do processamento na célula (por exemplo, uma forma madura de IL-2 que consiste nos resíduos de aminoácidos 21-153). Desse modo, o termo abrange uma proteína codificada pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 160, bem como suas variantes de sequência. O termo também abrange variantes de IL-2 de ocorrência natural. O termo também abrange variantes de IL-2 de ocorrência não natural, tais como truncamentos, deleções, formas em que IL-2

é ligada à outra molécula, e variantes causadas por pelo menos uma alteração de aminoácido na sequência de aminoácidos (por exemplo, por substituição, adição ou deleção). Em alguns aspectos, as variantes ou homólogos têm pelo menos 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência de aminoácidos em toda a sequência ou uma porção da sequência (por exemplo, 50, 100 ou 133 porções contínuas de aminoácidos) em comparação com um polipeptídeo de IL-2 de ocorrência natural, tal como um polipeptídeo de IL-2 codificado pela sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 159 ou 160. Desse modo, o termo "IL-2" ou "polipeptídeo de IL-2" inclui uma proteína IL-2 compreendendo a sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 159, 160, 230, 243-251, 260, 775-792 e 813-822, incluindo variantes das mesmas, tais como variantes criadas por uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 159, 160, 230, 243 -251, 260, 775-792 e 813-822.

[567] O termo “IL-15” ou “polipeptídeo de IL-15” conforme usado no presente documento se refere a qualquer proteína interleucina-15 (IL-15) ou um fragmento funcional ou variante da mesma. O termo abrange qualquer IL-15 nativa a partir de qualquer fonte de vertebrado, incluindo mamíferos, tais como primatas (por exemplo, seres humanos) e roedores (por exemplo, ratos e camundongos), a menos que indicado de outra forma. O termo abrange IL-15 não processada (por exemplo, uma forma precursora de comprimento total de IL-15 que consiste em resíduos de aminoácidos 1-162) assim como qualquer forma de IL-15 que resulte do processamento na célula (por exemplo, uma forma madura de IL-15 que consiste nos resíduos de aminoácidos 49-162). Dessa forma, o termo abrange uma proteína codificada por uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 167, assim como variantes de sequência dos mesmos. O termo também abrange variantes de IL-15 de ocorrência natural. O termo também abrange variantes de IL-15 de ocorrência não natural, tais como

truncamentos, deleções, formas em que IL-15 é ligada à outra molécula, e variantes causadas por pelo menos uma alteração de aminoácido na sequência de aminoácidos (por exemplo, por substituição, adição ou deleção). Em alguns aspectos, as variantes ou homólogos têm pelo menos 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência de aminoácidos ao longo de toda a sequência ou uma porção da sequência (por exemplo, 50, 100 ou 114 porções de aminoácidos contínuas) em comparação com um polipeptídeo de IL-15 de ocorrência natural, tal como um polipeptídeo de IL-15 codificado por uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 166 ou 167. Desse modo, o termo "IL-15" ou "polipeptídeo de IL-15" inclui uma proteína IL-15 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 166 ou 167, incluindo suas variantes, tais como variantes criadas por um ou mais aminoácidos substituições de ácido na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 166 ou 167.

[568] "Fragmentos funcionais" de uma citocina compreendem uma porção de uma proteína de citocina de comprimento total que retém ou tem capacidade de ligação ao receptor de citocina modificada (por exemplo, dentro de pelo menos 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98 %, 99% ou 100% de atividade em comparação com a proteína de citocina de comprimento total). A proteína de citocina de comprimento total pode ser uma proteína de citocina de comprimento total de uma proteína de citocina de tipo selvagem ou pode ser uma proteína de citocina de comprimento total de uma variante modificada de uma proteína de citocina, tal como uma citocina de comprimento total que foi modificada por um ou mais substituições de aminoácidos. A capacidade de ligação ao receptor de citocina pode ser demonstrada, por exemplo, pela capacidade de uma citocina de se ligar ao receptor cognato da citocina ou a um componente do mesmo (por exemplo, uma ou mais cadeia (s) de um complexo receptor heterotrimérico). Conforme usado neste documento, "comprimento total" pode se referir ao comprimento total de uma citocina em sua forma não

processada (isto é, precursora) ou em sua forma processada (isto é, madura). O termo também abrange uma porção de uma proteína de comprimento total que retém ou tem capacidade de ligação ao receptor de citocina modificada (por exemplo, dentro de pelo menos 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de atividade em comparação com a proteína de citocina de comprimento total) e foi ainda modificado para incluir uma ou mais modificações na sequência de aminoácidos, tais como uma ou mais deleções, adições ou substituições de aminoácidos. Assim, um fragmento funcional de uma citocina não apenas abrange uma porção de uma proteína de citocina de comprimento total, mas também abrange uma variante de uma porção de uma proteína de citocina de comprimento total. Por exemplo, um fragmento funcional de um polipeptídeo de IL-2 compreende uma porção de uma proteína IL-2 de comprimento total que retém ou tem capacidade de ligação a IL-2R modificada (por exemplo, em pelo menos 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de atividade em comparação com IL-2 de tamanho selvagem completo). A capacidade de ligação a IL-2R pode ser mostrada, por exemplo, pela capacidade de se ligar à cadeia IL-2Rα, à cadeia IL-2Rβ e/ou à cadeia IL-2Rγ do IL-2R, individualmente ou em combinação com um outro. Um fragmento funcional de IL-2 inclui, por exemplo, uma proteína IL-2 que compreende os resíduos de aminoácidos 21-153 da sequência de IL-2 de comprimento total da SEQ ID NO: 159, bem como suas variantes, tais como variantes que incluem uma ou mais substituições na sequência de aminoácidos. Desse modo, um fragmento funcional de IL-2 inclui, por exemplo, uma proteína IL-2 compreendendo a sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 230, 243-251, 260, 775-792 e 813-822. Um fragmento funcional de IL-15 inclui, por exemplo, uma proteína IL-15 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 167.

[569] O termo "ativável", tal como aqui utilizado para descrever qualquer citocina ou fragmento funcional da mesma, significa que uma citocina

ou fragmento funcional da mesma foi modificado para compreender uma porção química de mascaramento e, em algumas modalidades, outros componentes que permitem a ativação da citocina ou fragmento funcional deste em um ambiente preferido. Por exemplo, uma citocina ou fragmento funcional da mesma que foi modificado para compreender uma porção química de mascaramento para ativação em um ambiente preferido pode ser referido neste documento como uma "citocina ativável" ou "citocina mascarada" ou "citocina mascarada ativável". Desse modo, o termo "citocina mascarada" inclui qualquer citocina ou fragmento funcional da mesma que foi modificado para compreender uma porção química de mascaramento e, em algumas modalidades, outros componentes, como um peptídeo clivável, que permite a ativação da citocina ou fragmento funcional deste em um ambiente preferido.

[570] O termo "porção química de mascaramento", tal como aqui utilizado, refere-se a um peptídeo capaz de se ligar a, ou de outra forma exibir uma afinidade por uma citocina ou fragmento funcional da mesma, de modo que a porção química de mascaramento bloqueia, oclui, inibe (por exemplo, diminui) ou impede (por exemplo, mascara) a atividade ou ligação da citocina ou fragmento funcional desta ao seu receptor ou proteína cognata. Em algumas modalidades, a porção química de mascaramento é um receptor de citocina, ou uma subunidade ou fragmento funcional do mesmo.

[571] O termo "receptor de citocina", tal como aqui utilizado, refere-se a qualquer receptor dentro da técnica que se liga a uma ou mais citocina (s) incluindo, mas não se limitando a, receptores de IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL -17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28A, IL-28B, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IL-34, IL-35, IL-36, IL-37, fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), fator de crescimento

transformador beta (TGF-β), IFN-γ (gama), CD252, CD154, CD178, CD70, CD153, 4- 1BB-L, TRAIL, RANKL, APO3L, CD256, CD257, CD258, TL1, AITRL, EDA1, interferon (IFN) -α (alfa), IFN-β (beta), IFN-γ (gama), hormônio do crescimento (GH), eritropoietina (EPO), prolactina (PRL), fator inibidor de leucemia (LIF), oncostatina (OSM) e trombopoietina (TPO). Alguns receptores de citocinas funcionam, no todo ou em parte, como complexos heteroméricos de mais de uma subunidade ou como complexos homoméricos. O termo também abrange subunidades de receptores de citocina que são capazes de se ligar a uma ou mais citocina (s) individualmente ou quando em complexo com uma ou mais outras subunidades de receptor de citocina (por exemplo, como um complexo heteromérico ou homomérico). Desse modo, a referência a um "receptor de citocina" que é um complexo heteromérico de três subunidades, por exemplo, inclui referência ao complexo heteromérico que compreende todas as três subunidades, bem como referência a cada subunidade individualmente ou em várias combinações entre si. Exemplos não limitantes de receptores de citocina incluem CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, XCR1, CX3CR1, IL-1RAP, IL-1RAPL1, IL-1RAPL2, IL-1RL1, IL-1RL2, IL-1R1, IL-1R2, IL-2R, IL-2Rα, IL-2Rβ, IL-2Rγ, IL-3Rα, IL-4R, IL-5Rα, IL-6R, IL-6ST, IL-7R, IL-9R, IL-10Rα, IL-10Rβ, IL-11Rα, IL-12Rβ1, IL-12Rβ2, IL-13Rα1, IL-13Rα2, IL-15Rα, IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD, IL-17RE, IL-18RAP, IL-18R1, IL-20Rα, IL-20Rβ, IL-21R, IL-22Rα1, IL-22Rα2, IL-23R, IL-27Rα, IL-28Rα, IL-31RA, IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2, IFNLR1, GMRα (CD116), CD131, GHR, PRLR, EPOR, LIFR (CD118), OSMRβ, TPO-R (CD110), CSF-1R, EDAR, TNFRSF1A, TNFRSF1B, LTBR, TNFRSF4, CD40, FAS, TNFRSF6B, CD27, TNFRSF8, TNFRSF9, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF10C, TNFRSF10D, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFRSF12A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF14, NGFR, TNFRSF17, TNFRSF18, TNFRSF19, RELT,

TNFRSF21, TNFRSF25 e EDA2R.

[572] O termo "IL-2R" ou "receptor de IL-2" ou "receptor de citocina IL-2", tal como aqui utilizado, refere-se ao complexo de receptor de IL-2 de alta afinidade que compreende três cadeias separadas e não covalentemente ligadas: a cadeia IL-2Rα (também referida como CD25), a cadeia IL-2Rβ (também referida como CD122) e a cadeia IL-2Rγ (também referida como CD132). IL-2 é capaz de se ligar à cadeia IL-2Rα. IL-2 também é capaz de se ligar à cadeia IL-2Rα em combinação com a cadeia IL-2Rβ. IL-2 também é capaz de se ligar à cadeia IL-2Rα em combinação com as cadeias IL-2Rβ e IL-2Rγ com afinidade mais elevada. Em alguns casos, o termo também abrange a cadeia IL-2Rα, a cadeia IL-2Rβ ou a cadeia IL-2Rγ ou suas combinações.

[573] O termo "IL-15R" ou "receptor de IL-15" ou "receptor de citocina IL-15", tal como aqui utilizado, refere-se ao complexo de receptor de IL-15 de alta afinidade que compreende três cadeias separadas e não covalentemente ligadas: a cadeia IL-15Rα, a cadeia IL-2Rβ e a cadeia IL-2Rγ. IL-15 é capaz de se ligar à cadeia IL-15Rα, ao heterodímero da cadeia IL-2Rβ e à cadeia IL-2Rγ e à cadeia IL-15Rα em combinação com a cadeia IL-2Rβ e cadeia IL-2Rγ. Em alguns casos, o termo também abrange a cadeia IL-15Rα, a cadeia IL-2Rβ ou a cadeia IL-2Rγ ou combinações das mesmas.

[574] O termo "domínio de extensão de meia-vida" refere-se a um domínio que está ligado a um componente-alvo (por exemplo, uma citocina ou fragmento funcional desta, ou uma porção química de mascaramento) com o propósito de estender a meia-vida do componente-alvo no soro. O termo "domínio de extensão de meia-vida" abrange, por exemplo, anticorpos, fragmentos de anticorpos, anticorpos biespecíficos, albumina, proteínas de ligação (por exemplo, proteínas de ligação de albumina e proteínas de ligação de IgG), sequências de poliaminoácidos e derivados de anticorpos (por exemplo, scFvs, scFcs, domínios variáveis duplos e derivados de anticorpos com base na

abordagem CrossMab).

[575] "Identidade de sequência de aminoácidos percentual (%)" em relação a uma sequência polipeptídica de referência é definida como a porcentagem de resíduos de aminoácidos em uma sequência candidata que é idêntica aos resíduos de aminoácidos na sequência polipeptídica de referência, após o alinhamento das sequências e introdução de lacunas, se necessário, para atingir a identidade de sequência percentual máxima, e não levando em consideração quaisquer substituições conservativas como parte da identidade de sequência. O alinhamento para fins de determinação da identidade de sequência de aminoácidos percentual pode ser atingido de várias formas que estão dentro da habilidade da técnica, por exemplo, usando o software de computador disponível publicamente tal como software BLAST, BLAST-2, ALIGN ou Megalign (DNASTAR). Os versados na técnica podem determinar parâmetros apropriados para o alinhamento de sequências, incluindo quaisquer algoritmos necessários para atingir o alinhamento máximo sobre o comprimento total das sequências sendo comparadas. Por exemplo, a identidade de sequência de aminoácidos % de uma determinada sequência de aminoácidos A para, com, ou contra uma determinada sequência de aminoácidos B (que pode alternativamente ser expressa como uma determinada sequência de aminoácidos A que tem ou compreende uma certa % de identidade de sequências de aminoácidos para, com, ou contra uma determinada sequência de aminoácidos B) é calculada da seguinte forma:

100 vezes a fração X/Y

em que X é o número de resíduos de aminoácidos classificado como correspondências idênticas pela sequência nesse alinhamento do programa de A e B, e em que Y é o número total de resíduos de aminoácidos em B. Será observado que onde o comprimento da sequência de aminoácidos A não for igual ao comprimento da sequência de aminoácidos B, a % de identidade

de sequência de aminoácidos entre A e B não será igual à % da identidade de sequência de aminoácidos entre B e A.

[576] "Funções efetoras de anticorpo" referem-se a atividades biológicas atribuíveis à região Fc (uma região da Fc da sequência nativa ou região Fc variante da sequência de aminoácidos) de um anticorpo e variam com o isotipo do anticorpo. Os exemplos de funções efetoras de anticorpo incluem: ligação de C1q e citotoxicidade dependente de complemento; ligação ao receptor de Fc; citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC); fagocitose; regulação decrescente de receptores de superfície celular (por exemplo, receptor de células B); e ativação de células B.

[577] "Afinidade de ligação", conforme usado no presente documento se refere à força das interações não-covalentes entre um sítio de ligação simples de uma molécula (por exemplo, uma citocina) e seu parceiro de ligação (por exemplo, um receptor de citocina). Em algumas modalidades, a afinidade de uma proteína de ligação (por exemplo, uma citocina) pode geralmente ser representada por uma constante de dissociação (Kd). A afinidade pode ser medida por métodos comuns conhecidos na técnica, incluindo aqueles descritos neste documento.

[578] Uma molécula de ácido nucleico "isolada" que codifica os polipeptídeos de citocina descritos no presente documento é uma molécula de ácido nucleico que é identificada e separada de pelo menos uma molécula de ácido nucleico contaminante com a qual está normalmente associada no ambiente em que foi produzida. Em algumas modalidades, o ácido nucleico isolado é livre de associação com todos os componentes associados ao ambiente de produção. As moléculas de ácido nucleico isoladas que codificam os polipeptídeos e os polipeptídeos de citocina do presente documento estão em uma forma diferente da forma ou configuração em que se encontra na natureza. As moléculas de ácido nucleico isoladas são, portanto, distinguidas do ácido

nucleico que codifica os polipeptídeos e polipeptídeos de citocina do presente documento existentes naturalmente nas células.

[579] O termo "formulação farmacêutica" refere-se a uma preparação que está sob a forma de permitir que a atividade biológica do ingrediente ativo seja eficaz e que não contenha componentes adicionais que sejam inaceitavelmente tóxicos para um indivíduo ao qual a formulação seria administrada. Tais formulações são estéreis.

[580] "Transportadores", conforme usado aqui, inclui transportadores farmaceuticamente aceitáveis, excipientes ou estabilizadores que não sejam tóxicos para a célula ou para o mamífero exposto a eles nas dosagens e concentrações utilizadas. Frequentemente, o carreador fisiologicamente aceitável é uma solução tamponada de pH aquoso. Os exemplos de transportadores aceitáveis incluem tampões, como fosfato, citrato e outros ácido orgânicos; antioxidantes, incluindo ácido ascórbico; polipeptídeos de baixo peso molecular (por exemplo,menos de cerca de 10 resíduos de aminoácidos); proteínas, tais como albumina, gelatina ou imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos, tais como polivinilpirrolidona, aminoácidos, tais como glicina, glutamina, asparaginas, arginina ou lisina; monossacarídeos, dissacarídeos, e outros carboidratos, incluindo glicose, manose, ou dextrinas; agentes quelantes, tais como EDTA; álcoois de açúcar, tais como manitol ou sorbitol; contraíons formadores de sal, tais como sódio; e/ou surfactantes aniônicos, tais como TWEEN™, glicol polietileno (PEG) e PLURONICS™.

[581] Conforme usado aqui, o termo "tratamento" refere-se à intervenção clínica projetada para alterar o curso natural do indivíduo ou célula sendo tratada durante o curso da patologia clínica. Os efeitos desejáveis do tratamento incluem diminuir a taxa de progressão da doença, melhorar ou diminuir o estado da doença e remissão ou prognóstico aprimorado. Um indivíduo é “tratado” com sucesso, por exemplo, se um ou mais sintomas

associados a uma doença (por exemplo, doença neoplásica) forem mitigados ou eliminados. Por exemplo, um indivíduo é "tratado" com sucesso se o tratamento resultar no aumento da qualidade de vida daqueles que sofrem de uma doença, diminuindo a dose de outros medicamentos necessários para o tratamento da doença, reduzindo a frequência de recorrência da doença, diminuindo a gravidade de a doença, retardando o desenvolvimento ou progressão da doença e/ou prolongando a sobrevivência dos indivíduos.

[582] Como utilizado no presente documento, "juntamente com" ou "em combinação com" se refere à administração de uma modalidade de tratamento adicionalmente a uma outra modalidade de tratamento. Assim, "juntamente com" ou "em combinação com" se refere à administração de uma modalidade de tratamento antes, durante ou após a administração da outra modalidade de tratamento ao indivíduo.

[583] Conforme usado neste documento, o termo "prevenção" inclui o fornecimento de profilaxia com relação à ocorrência ou recorrência de uma doença em um indivíduo. Um indivíduo pode estar predisposto, suscetível a um distúrbio ou em risco de desenvolver um distúrbio, mas ainda não foi diagnosticado com o distúrbio. Em algumas modalidades, as citocinas mascaradas aqui descritas são usadas para atrasar o desenvolvimento de um distúrbio.

[584] Conforme usado neste documento, um indivíduo "em risco" de desenvolver um distúrbio pode ou não ter doença detectável ou sintomas de doença e pode ou não ter apresentado doença detectável ou sintomas de doença antes dos métodos de tratamento aqui descritos. “Em risco” denota que um indivíduo possui um ou mais fatores de risco, que são parâmetros mensuráveis que se correlacionam com o desenvolvimento da doença, conforme conhecido na técnica. Um indivíduo com um ou mais desses fatores de risco tem maior probabilidade de desenvolver o transtorno do que um indivíduo sem um ou mais

desses fatores de risco.

[585] Uma "quantidade eficaz" se refere pelo menos a uma quantidade eficaz, em dosagens e por períodos de tempo necessários, para atingir o efeito indicado ou desejado, incluindo um resultado profilático ou terapêutico. Uma quantidade eficaz pode ser provida em uma ou mais administrações. Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" é pelo menos a concentração mínima necessária para efetuar uma melhoria mensurável de um distúrbio específico. Uma quantidade terapeuticamente eficaz aqui pode variar de acordo com fatores como o estado de doença, idade, sexo e peso do paciente, e a capacidade do anticorpo para induzir uma resposta desejada no indivíduo. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode também ser aquela em que quaisquer efeitos tóxicos ou prejudiciais da citocina mascarada são superados pelos efeitos terapeuticamente benéficos. Uma "quantidade profilaticamente eficaz" se refere a uma quantidade eficaz, em doses e por períodos de tempo necessários, para atingir o resultado profilático desejado. Tipicamente, mas não necessariamente, uma vez que uma dose profilática é usada em sujeitos antes da ou na fase inicial da doença, a quantidade profilaticamente eficaz pode ser menor do que a quantidade terapeuticamente eficaz.

[586] Administração “crônica” se refere à administração do(s) medicamento(s) em um modo contínuo em oposição a um modo agudo, de modo a manter o efeito terapêutico inicial (atividade) por um período prolongado de tempo. A administração “intermitente” é um tratamento que não é feito consecutivamente sem interrupção, mas é de natureza cíclica.

[587] Conforme usado neste documento, um "indivíduo" ou um "indivíduo" é um mamífero. Um "mamífero" para fins de tratamento inclui humanos, animais domésticos e de fazenda e zoológico, esportes ou animais de estimação, como cães, cavalos, coelhos, gado, porcos, hamsters, gerbos,

camundongos, furões, ratos, gatos, etc. Em algumas modalidades, o indivíduo ou indivíduo é humano.

VII. MODALIDADES EXEMPLIFICATIVAS

[588] Entre as modalidades fornecidas estão:

1. Uma citocina mascarada que compreende:

a) uma porção química de mascaramento; e

b) uma citocina ou fragmento funcional da mesma,

em que a porção química de mascaramento é ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um primeiro ligante;

2. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 1, que compreende ainda um domínio de extensão de meia-vida que é ligado à porção química de mascaramento ou à citocina ou fragmento funcional da mesma;

3. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 2, em que o domínio de extensão de meia-vida é ligado à porção química de mascaramento ou à citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um segundo ligante;

4. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 2 ou modalidade 3, em que:

i) a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma direção C para N-terminal: a) a porção química de mascaramento; b) o primeiro ligante; c) a citocina ou fragmento funcional da mesma; e d) o domínio de extensão de meia-vida;

ii) a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma direção C para N-terminal: a) a porção química de mascaramento; b) o primeiro ligante; c) a citocina ou fragmento funcional da mesma; d) o segundo ligante e e) o domínio de extensão de meia-vida;

iii) a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma direção C para N-terminal: a) a citocina ou fragmento funcional da mesma; b) o primeiro ligante; c) a porção química de mascaramento;

e d) o domínio de extensão de meia-vida; ou

iv) a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma direção C para N-terminal: a) a citocina ou fragmento funcional da mesma; b) o primeiro ligante; c) a porção química de mascaramento; d) o segundo ligante; e e) o domínio de extensão de meia-vida;

5. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 4, em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo;

6. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 5, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-8, 160, 230, 243-251, 260, 775-792 e 813-822;

7. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 5, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo que reduz a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para CD25 (IL-2Rα);

8. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 7, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: R38A, F42A, F42K, F42E, K43A, Y45A, Y45N, Y45R, E62A, E62R, E62S e L72G;

9. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 5, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo que aumenta a afinidade do polipeptídeo de IL-2

ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rβ ou lL-2Rγ;

10. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 9, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: H16I, L18C, D20A, D20L, D20F, N29L, L80F, R81D, L85V, I86V e I92F;

11. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 7 ou modalidade 8, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se ainda uma ou mais substituições de aminoácidos que aumentam a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rβ ou lL-2Rγ;

12. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 11, em que uma ou mais substituições de aminoácidos que aumentam a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rβ ou lL-2Rγ são selecionadas do grupo que consiste em H16I, L18C, D20A, D20L, D20F, N29L, L80F, R81D, L85V, I86V e I92F;

13. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 5, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo que estabilizam o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo;

14. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 13, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se uma das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: C125S, C125A e C125G;

15. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 7-12, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se ainda uma ou mais substituições de aminoácidos que

estabilizam o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo;

16. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 15, em que a uma ou mais substituições de aminoácidos que estabilizam o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo é a substituição de aminoácidos C125S, C125A ou C125G;

17. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 5 a 16, em que a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 9, 10, 161-165, 187-218, 221-229, 231, 261, 826 e 827;

18. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 4, em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é um polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo;

19. Citocina mascarada, de acordo com a modalidade 18, em que o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 167;

20. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 18 ou modalidade 19, em que a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 232-234, 261 e 823-827;

21. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 18 ou modalidade 19, em que a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825: R24A, R26A, K34A, S40A, L42A e P67A;

22. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 2 a 21, em que o domínio de extensão de meia-vida é um anticorpo ou fragmento do mesmo;

23. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 22, em que o anticorpo ou fragmento do mesmo compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou um polipeptídeo de cadeia leve;

24. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 23, em que o polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 158, 168 e 169;

25. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 23, em que o polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que alteram a função efetora;

26. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 25, em que o polipeptídeo de cadeia pesada:

a) é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG1 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) N297A, N297G ou N297Q;

ii) L234A e L235A;

iii) C220S, C226S, C229S e P238S;

iv) C226S, C229S, E233P, L234V e L235A;

v) L234F, L235E e P331S;

vi) S267E e L328F;

vii) D265A;

viii) L234A, L235A e P329G;

B) é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG2 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) V234A e G237A;

ii) H268Q, V309L, A330S e A331S; ou

iii) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S e P331S; ou

e) é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG4 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) L235A, G237A e E318A;

ii) S228P, L234A e L235A;

iii) H268Q, V309L, A330S e P331S; ou

iv) S228P e L235A, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

27. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 25, em que o polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que intensificam a função efetora;

28. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 27, em que o polipeptídeo de cadeia pesada é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG1 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

a) S298A, E333A e K334A;

b) S239D e I332E;

c) S239D, A330L e I332E;

d) P247I e A339D ou A339Q;

e) D280H e K290S;

f) D280H, K290S e S298D ou S298V;

g) F243L, R292P e Y300L;

h) F243L, R292P, Y300L e P396L;

i) F243L, R292P, Y300L, V305I e P396L;

j) G236A, S239D e I332E;

k) K326A e E333A;

l) K326W e E333S;

m) K290E, S298G e T299A;

n) K290E, S298G, T299A e K326E;

o) K290N, S298G e T299A;

p) K290N, S298G, T299A e K326E;

q) K334V;

r) L235S, S239D e K334V;

s) K334V e Q331M, S239D, F243V, E294L ou S298T;

t) E233L, Q311M e K334V;

u) L234I, Q311M e K334V;

v) K334V e S298T, A330M ou A330F;

w) K334V, Q311M e A330M ou A330F;

x) K334V, S298T e A330M ou A330F;

y) K334V, S239D e A330M ou S298T;

z) L234Y, Y296W e K290Y, F243V ou E294L;

aa) Y296W e L234Y ou K290Y;

ab) S239D, A330S e I332E,

ac) V264I;

ad) F243L e V264I;

ae) L328M;

af) I332E;

ag) L328M e I332E;

ah) V264I e I332E;

ai) S239E e I332E;

aj) S239Q e I332E;

ak) S239E;

al) A330Y;

am) I332D;

an) L328I e I332E;

ao) L328Q e I332E;

ap) V264T;

aq) V240I;

ar) V266I;

as) S239D;

at) S239D e I332D;

au) S239D e I332N;

av) S239D e I332Q;

aw) S239E e I332D;

ax) S239E e I332N;

ay) S239E e I332Q;

az) S239N e I332D;

ba) S239N e I332E;

bb) S239Q e I332D;

bc) A330Y e I332E;

bd) V264I, A330Y e I332E;

be) A330L e I332E;

bf) V264I, A330L e I332E;

bg) L234E, L234Y ou L234I;

bh) L235D, L235S, L235Y ou L235I;

bi) S239T;

bj) V240M;

bk) V264Y;

bl) A330I;

bm) N325T;

bn) I332E e L328D, L328V, L328T ou L328I;

bo) V264I, I332E e S239E ou S239Q;

bp) S239E, V264I, A330Y e I332E;

bq) A330Y, I332E e S239D ou S239N;

br) A330L, I332E, e S239D ou S239N;

bs) V264I, S298A e I332E;

bt) S298A, I332E, e S239D ou S239N;

bu) S239D, V264I e I332E;

bv) S239D, V264I, S298A e I332E;

bw) S239D, V264I, A330L e I332E;

bx) S239D, I332E e A330I;

por) P230A;

bz) P230A, E233D e I332E;

ca) E272Y;

cb) K274T, K274E, K274R, K274L ou K274Y;

cd) F275W;

ce) N276L;

cf) Y278T;

cg) V302I;

ch) E318R;

ci) S324D, S324I ou S324V;

cj) K326I ou K326T;

ck) T335D, T335R ou T335Y;

cl) V240I e V266I;

cm) S239D, A330Y, I332E e L234I;

cn) S239D, A330Y, I332E e L235D;

co) S239D, A330Y, I332E e V240I;

cp) S239D, A330Y, I332E e V264T; ou

cq) S239D, A330Y, I332E e K326E ou K326T, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

29. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 23, em que o polipeptídeo de cadeia leve compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157 ou 170;

30. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 22, em que o anticorpo ou fragmento do mesmo é um domínio cristalizável do fragmento (domínio Fc) ou fragmento do mesmo;

31.a A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 30, em que o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que alteram a função efetora;

32. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 31, em que o domínio Fc ou fragmento funcional do mesmo:

a) é um domínio Fc de IgG1 ou fragmento funcional do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) N297A, N297G ou N297Q;

ii) L234A e L235A;

iii) C220S, C226S, C229S e P238S;

iv) C226S, C229S, E233P, L234V e L235A;

v) L234F, L235E e P331S;

vi) S267E e L328F;

vii) D265A;

viii) L234A, L235A e P329G;

b) é um domínio Fc de IgG2 ou fragmento funcional do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) V234A e G237A;

ii) H268Q, V309L, A330S e A331S; ou

iii) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S e P331S; ou

e) é um domínio Fc de IgG4 ou fragmento funcional do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) L235A, G237A e E318A;

ii) S228P, L234A e L235A;

iii) H268Q, V309L, A330S e P331S; ou

iv) S228P e L235A, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

33. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 31, em que

o domínio Fc ou fragmento funcional do mesmo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que intensificam a função efetora;

34. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 33, em que o domínio Fc ou fragmento funcional do mesmo é um domínio Fc de IgG1 ou fragmento funcional do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

a) S298A, E333A e K334A;

b) S239D e I332E;

c) S239D, A330L e I332E;

d) P247I e A339D ou A339Q;

e) D280H e K290S;

f) D280H, K290S, e S298D ou S298V;

g) F243L, R292P e Y300L;

h) F243L, R292P, Y300L e P396L;

i) F243L, R292P, Y300L, V305I e P396L;

j) G236A, S239D e I332E;

k) K326A e E333A;

l) K326W e E333S;

m) K290E, S298G e T299A;

n) K290E, S298G, T299A e K326E;

o) K290N, S298G e T299A;

p) K290N, S298G, T299A e K326E;

q) K334V;

r) L235S, S239D e K334V;

s) K334V e Q331M, S239D, F243V, E294L ou S298T;

t) E233L, Q311M e K334V;

u) L234I, Q311M e K334V;

v) K334V e S298T, A330M ou A330F;

w) K334V, Q311M, e A330M ou A330F;

x) K334V, S298T, e A330M ou A330F;

y) K334V, S239D, e A330M ou S298T;

z) L234Y, Y296W, e K290Y, F243V ou E294L;

aa) Y296W e L234Y ou K290Y;

ab) S239D, A330S e I332E,

ac) V264I;

ad) F243L e V264I;

ae) L328M;

af) I332E;

ag) L328M e I332E;

ah) V264I e I332E;

ai) S239E e I332E;

aj) S239Q e I332E;

ak) S239E;

al) A330Y;

am) I332D;

an) L328I e I332E;

ao) L328Q e I332E;

ap) V264T;

aq) V240I;

ar) V266I;

as) S239D;

at) S239D e I332D;

au) S239D e I332N;

av) S239D e I332Q;

aw) S239E e I332D;

ax) S239E e I332N;

ay) S239E e I332Q;

az) S239N e I332D;

ba) S239N e I332E;

bb) S239Q e I332D;

bc) A330Y e I332E;

bd) V264I, A330Y, e I332E;

be) A330L e I332E;

bf) V264I, A330L, e I332E;

bg) L234E, L234Y, ou L234I;

bh) L235D, L235S, L235Y, ou L235I;

bi) S239T;

bj) V240M;

bk) V264Y;

bl) A330I;

bm) N325T;

bn) I332E e L328D, L328V, L328T ou L328I;

bo) V264I, I332E, e S239E ou S239Q;

bp) S239E, V264I, A330Y, e I332E;

bq) A330Y, I332E, e S239D ou S239N;

br) A330L, I332E, e S239D ou S239N;

bs) V264I, S298A, e I332E;

bt) S298A, I332E, e S239D ou S239N;

bu) S239D, V264I e I332E;

bv) S239D, V264I, S298A e I332E;

bw) S239D, V264I, A330L e I332E;

bx) S239D, I332E e A330I;

by) P230A;

bz) P230A, E233D e I332E;

ca) E272Y;

cb) K274T, K274E, K274R, K274L ou K274Y;

cd) F275W;

ce) N276L;

cf) Y278T;

cg) V302I;

ch) E318R;

ci) S324D, S324I ou S324V;

cj) K326I ou K326T;

ck) T335D, T335R, ou T335Y;

cl) V240I e V266I;

cm) S239D, A330Y, I332E e L234I;

cn) S239D, A330Y, I332E e L235D;

co) S239D, A330Y, I332E e V240I;

cp) S239D, A330Y, I332E e V264T; ou

cq) S239D, A330Y, I332E e K326E ou K326T, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

35. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 30 a 32, em que o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154;

36. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 2 a 21, em que o domínio de extensão de meia-vida é um polipeptídeo de albumina ou fragmento do mesmo;

37. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 36, em que o polipeptídeo de albumina ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 171;

38. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 2 a 21, em que o domínio de extensão de meia-vida é uma proteína

de ligação à albumina ou fragmento da mesma;

39, A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 38, em que a proteína de ligação à albumina ou fragmento da mesma compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 172-174 e 252-259;

40. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 2 a 21, em que o domínio de extensão de meia-vida é uma proteína de ligação à IgG ou fragmento da mesma;

41. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 40, em que a proteína de ligação a IgG ou fragmento funcional da mesma compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 175-186;

42. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 2 a 21, em que o domínio de extensão de meia-vida é uma sequência de poliaminoácidos;

43. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 42, em que a sequência de poliaminoácidos é um polipeptídeo PAS ou um polipeptídeo XTEN;

44. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 43, em que o polipeptídeo PAS compreende pelo menos 25, pelo menos 50, pelo menos 100, pelo menos 150, pelo menos 200, pelo menos 250, pelo menos 300, pelo menos 400, pelo menos 500, pelo menos 600, pelo menos 700, pelo menos 800, pelo menos 900, pelo menos 1000, pelo menos 1100, pelo menos 1200, pelo menos 1300, pelo menos 1500, pelo menos 2000, pelo menos 2500 ou pelo menos 3000 resíduos de aminoácidos, em que cada resíduo de aminoácido é um resíduo de prolina ou alanina;

45. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 43, em que o polipeptídeo PAS compreende pelo menos 25, pelo menos 50, pelo menos

100, pelo menos 150, pelo menos 200, pelo menos 250, pelo menos 300, pelo menos 400, pelo menos 500, pelo menos 600, pelo menos 700, pelo menos 800, pelo menos 900, pelo menos 1000, pelo menos 1100, pelo menos 1200, pelo menos 1300, pelo menos 1500, pelo menos 2000, pelo menos 2500, ou pelo menos 3000 resíduos de aminoácidos, em que cada resíduo de aminoácido é selecionado do grupo que consiste em um resíduo de prolina, alanina e serina;

46. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 43, em que o polipeptídeo XTEN compreende uma sequência de aminoácidos de cerca de 25 a cerca de 500, cerca de 200 a cerca de 1000, cerca de 500 a cerca de 1500, cerca de 1000 a cerca de 2000, ou cerca de 1500 a cerca de 3000 resíduos de aminoácidos, em que pelo menos cerca de 70%, 75%, 80% ou 85% da sequência de aminoácidos consiste em motivos de sequência não sobrepostos em que cada um dos motivos tem 5 a 100 resíduos de aminoácidos, 5 a 50 resíduos de aminoácidos ou 9 a 36 resíduos de aminoácidos, e em que pelo menos 90%, pelo menos 91%, pelo menos 92%, pelo menos 93%, pelo menos 94%, pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98%, pelo menos 99% ou 100% de cada um dos motivos consiste em quatro, cinco ou seis tipos de resíduos de aminoácidos selecionados do grupo que consiste em glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) e prolina (P), e em que o teor de qualquer um dos tipos de aminoácido no polipeptídeo XTEN de comprimento total não excede cerca de 40%, cerca de 35%, cerca de 30%, cerca de 25%, cerca de 15%, cerca de 10% ou cerca de 8%;

47 A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 46, em que a citocina mascarada compreende ainda uma ou mais cadeias de polímero PEG ligadas à citocina mascarada;

48 Citocina mascarada, de acordo com a modalidade 47, em que uma ou mais cadeias de polímero de PEG estão ligadas à citocina ou fragmento funcional da mesma e/ou ao domínio de extensão de meia-vida;

49. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 48, em que a citocina mascarada é modificada, ou é modificada adicionalmente, alterando-se a sequência de aminoácidos da citocina mascarada de modo que um ou mais sítios de glicosilação ligada a N e/ou ligada a O adicionais sejam criados;

50. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 49, em que a citocina mascarada é modificada, ou é modificada adicionalmente, alterando-se a sequência de aminoácidos da citocina mascarada de modo que uma ou mais sequências tripeptídicas de asparagina-X-serina (N-X-S) e/ou asparagina-X-treonina (N-X-T) adicionais sejam introduzidas na sequência de aminoácidos da citocina mascarada, em que X é qualquer aminoácido exceto prolina;

51. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 49 ou modalidade 50, em que a citocina mascarada é modificada, ou é modificada adicionalmente, alterando-se a sequência de aminoácidos da citocina mascarada de modo que um ou mais resíduos de serina ou treonina adicionais sejam introduzidos na sequência de aminoácidos da citocina mascarada;

52. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 51, em que o primeiro ligante compreende um primeiro peptídeo clivável;

53. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 52, em que o primeiro ligante compreende um primeiro domínio espaçador N-terminal e/ou um primeiro domínio espaçador C-terminal;

54. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 53, em que o primeiro ligante compreende:

a) o primeiro domínio espaçador N-terminal, o primeiro peptídeo clivável e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

b) o primeiro domínio espaçador N-terminal e o primeiro peptídeo clivável;

c) o primeiro domínio espaçador N-terminal e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

d) o primeiro peptídeo clivável e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

e) o primeiro domínio espaçador N-terminal; ou

f) o primeiro domínio espaçador C-terminal;

55. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 53 ou modalidade 54, em que o primeiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

56. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 53 a 55, em que o primeiro domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323 -338, 340, 341, 727, 794 e 799;

57. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 53 a 55, em que o primeiro domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

58. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 53 ou modalidade 54, em que o primeiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242;

59. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 58, em que

a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494- 501, 504-535 e 538-555 compreende um terminal N e um terminal C, e a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 é ligada ao N-terminal ou ao C-terminal da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

60. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 59, em que o primeiro ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812;

61. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 3 a 60, em que o segundo ligante compreende um segundo peptídeo clivável;

62. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 3 a 61, em que o segundo ligante compreende um segundo domínio espaçador N-terminal e/ou um segundo domínio espaçador C-terminal;

63. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 62, em que o segundo ligante compreende:

a) o segundo domínio espaçador N-terminal, o segundo peptídeo clivável e o segundo primeiro domínio espaçador C-terminal;

b) o segundo domínio espaçador N-terminal e o segundo peptídeo clivável;

c) o segundo domínio espaçador N-terminal e o segundo domínio espaçador C-terminal;

d) o segundo peptídeo clivável e o segundo domínio espaçador C-terminal;

e) o segundo domínio espaçador N-terminal; ou

f) o segundo domínio espaçador C-terminal;

64 A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 61 a 63, em que o segundo peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

65. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 62 a 64, em que o segundo domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

66. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 62 a 65, em que o segundo domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

67. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 62 ou modalidade 63, em que o segundo peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242;

68. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 67, em que a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494- 501, 504-535 e 538-555 compreende um terminal N e um terminal C, e a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 é

ligada ao N-terminal ou ao C-terminal da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

69. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 3 a 68, em que o segundo ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812;

70. Uma citocina mascarada que compreende:

a) uma primeira porção química de mascaramento;

b) uma citocina ou fragmento funcional da mesma;

em que a porção química de mascaramento é ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um primeiro ligante; e

c) uma segunda porção química de mascaramento,

em que a segunda porção química de mascaramento é ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um segundo ligante;

71. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 70, que compreende ainda um domínio de extensão de meia-vida que é ligado à primeira porção química de mascaramento ou à segunda porção química de mascaramento;

72. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 71, em que o domínio de extensão de meia-vida é ligado à primeira porção química de mascaramento ou à segunda porção química de mascaramento por meio de um terceiro ligante;

73. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 71 ou modalidade 72, em que:

i) a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma direção C para N-terminal: a) a primeira porção química de

mascaramento; b) o primeiro ligante; c) a citocina ou fragmento funcional da mesma; d) o segundo ligante; e) a segunda porção química de mascaramento; e f) o domínio de extensão de meia-vida;

ii) a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma direção C para N-terminal: a) a primeira porção química de mascaramento; b) o primeiro ligante; c) a citocina ou fragmento funcional da mesma; d) o segundo ligante; e) a segunda porção química de mascaramento; f) o terceiro ligante; e g) o domínio de extensão de meia-vida;

iii) a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma direção C para N-terminal: a) a segunda porção química de mascaramento; b) o segundo ligante; c) a citocina ou fragmento funcional da mesma; d) o primeiro ligante; e) a primeira porção química de mascaramento; e f) o domínio de extensão de meia-vida; ou

iv) a citocina mascarada compreende em uma direção N para C-terminal ou em uma direção C para N-terminal: a) a segunda porção química de mascaramento; b) o segundo ligante; c) a citocina ou fragmento funcional da mesma; d) o primeiro ligante; e) a primeira porção química de mascaramento; f) o terceiro ligante; e g) o domínio de extensão de meia-vida;

74. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 70 a 73, em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo;

75. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 74, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende:

a) uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-8, 160, 230, 243-251, 260, 775-792 e 813-822; ou

b) uma sequência de aminoácidos produzida pela introdução de uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: H16I, L18C, D20A,

D20L, D20F, N29L, R38A, F42A, F42K, F42E, F43A, Y45A, Y45N, Y45R, E62A, E62R, E62S, L72G, L80F, R81D, L85V, I86V, I92F e C125S;

76. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 74 ou modalidade 75, em que a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 9, 10, 161-165, 187-218, 221-229, 231 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 9, 10, 161-165, 187-218, 221-229, 231 e 261, e em que a sequência de aminoácidos da primeira porção química de mascaramento e da segunda porção química de mascaramento são diferentes;

77. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 74 a 76, em que:

a) a primeira porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 187-218, 221-226 e 261; ou

b) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 187-218, 221-226 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231;

78. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 70 a 73, em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é um polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo;

79. Citocina mascarada, de acordo com a modalidade 78, em que o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 167;

80 A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 78 ou modalidade 79, em que:

a) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229 e 261;

b) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825;

c) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825: R24A, R26A, K34A, S40A, L42A e P67A, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229 e 261; ou

d) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825: R24A, R26A, K34A, S40A, L42A e P67A;

81. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 71 a 80, em que o domínio de extensão de meia-vida é um

anticorpo ou fragmento do mesmo;

82. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 81, em que o anticorpo ou fragmento do mesmo compreende um polipeptídeo de cadeia pesada ou um polipeptídeo de cadeia leve;

83. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 82, em que o polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 158, 168 e 169;

84. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 82, em que o polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que alteram a função efetora;

85. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 84, em que o polipeptídeo de cadeia pesada:

a) é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG1 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) N297A, N297G ou N297Q;

ii) L234A e L235A;

iii) C220S, C226S, C229S e P238S;

iv) C226S, C229S, E233P, L234V e L235A;

v) L234F, L235E e P331S;

vi) S267E e L328F;

vii) D265A;

viii) L234A, L235A e P329G;

B) é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG2 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) V234A e G237A;

ii) H268Q, V309L, A330S e A331S; ou

iii) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S e P331S; ou

e) é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG4 e compreende a

substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) L235A, G237A e E318A;

ii) S228P, L234A e L235A;

iii) H268Q, V309L, A330S e P331S; ou

iv) S228P e L235A, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

86. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 84, em que o polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que intensificam a função efetora;

87. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 86, em que o polipeptídeo de cadeia pesada é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG1 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

a) S298A, E333A e K334A;

b) S239D e I332E;

c) S239D, A330L e I332E;

d) P247I e A339D ou A339Q;

e) D280H e K290S;

f) D280H, K290S, e S298D ou S298V;

g) F243L, R292P e Y300L;

h) F243L, R292P, Y300L e P396L;

i) F243L, R292P, Y300L, V305I e P396L;

j) G236A, S239D e I332E;

k) K326A e E333A;

l) K326W e E333S;

m) K290E, S298G e T299A;

n) K290E, S298G, T299A e K326E;

o) K290N, S298G e T299A;

p) K290N, S298G, T299A e K326E;

q) K334V;

r) L235S, S239D e K334V;

s) K334V e Q331M, S239D, F243V, E294L ou S298T;

t) E233L, Q311M e K334V;

u) L234I, Q311M e K334V;

v) K334V e S298T, A330M ou A330F;

w) K334V, Q311M, e A330M ou A330F;

x) K334V, S298T, e A330M ou A330F;

y) K334V, S239D, e A330M ou S298T;

z) L234Y, Y296W, e K290Y, F243V ou E294L;

aa) Y296W e L234Y ou K290Y;

ab) S239D, A330S e I332E;

ac) V264I;

ad) F243L e V264I;

ae) L328M;

af) I332E;

ag) L328M e I332E;

ah) V264I e I332E;

ai) S239E e I332E;

aj) S239Q e I332E;

ak) S239E;

al) A330Y;

am) I332D;

an) L328I e I332E;

ao) L328Q e I332E;

ap) V264T;

aq) V240I;

ar) V266I;

as) S239D;

at) S239D e I332D;

au) S239D e I332N;

av) S239D e I332Q;

aw) S239E e I332D;

ax) S239E e I332N;

ay) S239E e I332Q;

az) S239N e I332D;

ba) S239N e I332E;

bb) S239Q e I332D;

bc) A330Y e I332E;

bd) V264I, A330Y, e I332E;

be) A330L e I332E;

bf) V264I, A330L, e I332E;

bg) L234E, L234Y, ou L234I;

bh) L235D, L235S, L235Y, ou L235I;

bi) S239T;

bj) V240M;

bk) V264Y;

bl) A330I;

bm) N325T;

bn) I332E e L328D, L328V, L328T ou L328I;

bo) V264I, I332E, e S239E ou S239Q;

bp) S239E, V264I, A330Y, e I332E;

bq) A330Y, I332E, e S239D ou S239N;

br) A330L, I332E, e S239D ou S239N;

bs) V264I, S298A, e I332E;

bt) S298A, I332E, e S239D ou S239N;

bu) S239D, V264I e I332E;

bv) S239D, V264I, S298A e I332E;

bw) S239D, V264I, A330L e I332E;

bx) S239D, I332E e A330I;

by) P230A;

bz) P230A, E233D e I332E;

ca) E272Y;

cb) K274T, K274E, K274R, K274L ou K274Y;

cd) F275W;

ce) N276L;

cf) Y278T;

cg) V302I;

ch) E318R;

ci) S324D, S324I ou S324V;

cj) K326I ou K326T;

ck) T335D, T335R, ou T335Y;

cl) V240I e V266I;

cm) S239D, A330Y, I332E e L234I;

cn) S239D, A330Y, I332E e L235D;

co) S239D, A330Y, I332E e V240I;

cp) S239D, A330Y, I332E e V264T; ou

cq) S239D, A330Y, I332E e K326E ou K326T, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

88. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 82, em que o polipeptídeo de cadeia leve compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157 ou 170;

89. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 81, em que o anticorpo ou fragmento do mesmo é um domínio cristalizável do fragmento

(domínio Fc) ou fragmento do mesmo;

90. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 89, em que o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que alteram a função efetora;

91. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 90, em que o domínio Fc ou fragmento do mesmo:

a) é um domínio Fc de IgG1 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) amino:

i) N297A, N297G ou N297Q;

ii) L234A e L235A;

iii) C220S, C226S, C229S e P238S;

iv) C226S, C229S, E233P, L234V e L235A;

v) L234F, L235E e P331S;

vi) S267E e L328F;

vii) D265A;

viii) L234A, L235A e P329G;

b) é um domínio Fc de IgG2 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) V234A e G237A;

ii) H268Q, V309L, A330S e A331S; ou

iii) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S e P331S; ou

e) é um domínio Fc de IgG4 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) L235A, G237A e E318A;

ii) S228P, L234A e L235A;

iii) H268Q, V309L, A330S e P331S; ou

iv) S228P e L235A, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

92. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 90, em que o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que intensificam a função efetora;

93. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 92, em que o domínio Fc ou fragmento do mesmo é um domínio Fc de IgG1 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácido:

a) S298A, E333A e K334A;

b) S239D e I332E;

c) S239D, A330L e I332E;

d) P247I e A339D ou A339Q;

e) D280H e K290S;

f) D280H, K290S, e S298D ou S298V;

g) F243L, R292P e Y300L;

h) F243L, R292P, Y300L e P396L;

i) F243L, R292P, Y300L, V305I e P396L;

j) G236A, S239D e I332E;

k) K326A e E333A;

l) K326W e E333S;

m) K290E, S298G e T299A;

n) K290E, S298G, T299A e K326E;

o) K290N, S298G e T299A;

p) K290N, S298G, T299A e K326E;

q) K334V;

r) L235S, S239D e K334V;

s) K334V e Q331M, S239D, F243V, E294L ou S298T;

t) E233L, Q311M e K334V;

u) L234I, Q311M e K334V;

v) K334V e S298T, A330M ou A330F;

w) K334V, Q311M, e A330M ou A330F;

x) K334V, S298T, e A330M ou A330F;

y) K334V, S239D, e A330M ou S298T;

z) L234Y, Y296W, e K290Y, F243V ou E294L;

aa) Y296W e L234Y ou K290Y;

ab) S239D, A330S e I332E,

ac) V264I;

ad) F243L e V264I;

ae) L328M;

af) I332E;

ag) L328M e I332E;

ah) V264I e I332E;

ai) S239E e I332E;

aj) S239Q e I332E;

ak) S239E;

al) A330Y;

am) I332D;

an) L328I e I332E;

ao) L328Q e I332E;

ap) V264T;

aq) V240I;

ar) V266I;

as) S239D;

at) S239D e I332D;

au) S239D e I332N;

av) S239D e I332Q;

aw) S239E e I332D;

ax) S239E e I332N;

ay) S239E e I332Q;

az) S239N e I332D;

ba) S239N e I332E;

bb) S239Q e I332D;

bc) A330Y e I332E;

bd) V264I, A330Y, e I332E;

be) A330L e I332E;

bf) V264I, A330L, e I332E;

bg) L234E, L234Y, ou L234I;

bh) L235D, L235S, L235Y, ou L235I;

bi) S239T;

bj) V240M;

bk) V264Y;

bl) A330I;

bm) N325T;

bn) I332E e L328D, L328V, L328T ou L328I;

bo) V264I, I332E, e S239E ou S239Q;

bp) S239E, V264I, A330Y, e I332E;

bq) A330Y, I332E, e S239D ou S239N;

br) A330L, I332E, e S239D ou S239N;

bs) V264I, S298A, e I332E;

bt) S298A, I332E, e S239D ou S239N;

bu) S239D, V264I e I332E;

bv) S239D, V264I, S298A e I332E;

bw) S239D, V264I, A330L e I332E;

bx) S239D, I332E e A330I;

by) P230A;

bz) P230A, E233D e I332E;

ca) E272Y;

cb) K274T, K274E, K274R, K274L ou K274Y;

cd) F275W;

ce) N276L;

cf) Y278T;

cg) V302I;

ch) E318R;

ci) S324D, S324I ou S324V;

cj) K326I ou K326T;

ck) T335D, T335R, ou T335Y;

cl) V240I e V266I;

cm) S239D, A330Y, I332E e L234I;

cn) S239D, A330Y, I332E e L235D;

co) S239D, A330Y, I332E e V240I;

cp) S239D, A330Y, I332E e V264T; ou

cq) S239D, A330Y, I332E e K326E ou K326T, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

94. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 89, em que o domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154;

95. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 71 a 77, em que o domínio de extensão de meia-vida é um polipeptídeo de albumina ou fragmento funcional do mesmo;

96. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 95, em que o polipeptídeo de albumina ou fragmento funcional do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 171;

97. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 71 a 77, em que o domínio de extensão de meia-vida é uma

proteína de ligação à albumina ou fragmento funcional da mesma;

98. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 97, em que a proteína de ligação à albumina ou fragmento funcional da mesma compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 172-174 e 252-259;

99. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 71-77, em que o domínio de extensão de meia-vida é uma proteína de ligação à IgG ou fragmento funcional da mesma;

100 A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 99, em que a proteína de ligação à IgG ou fragmento funcional da mesma compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 175-186;

101. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 71 a 77, em que o domínio de extensão de meia-vida é uma sequência de poliaminoácidos;

102. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 101, em que a sequência de poliaminoácidos é um polipeptídeo PAS ou um polipeptídeo XTEN;

103. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 102, em que o polipeptídeo PAS compreende pelo menos 25, pelo menos 50, pelo menos 100, pelo menos 150, pelo menos 200, pelo menos 250, pelo menos 300, pelo menos 400, pelo menos 500, pelo menos 600, pelo menos 700, pelo menos 800, pelo menos 900, pelo menos 1000, pelo menos 1100, pelo menos 1200, pelo menos 1300, pelo menos 1500, pelo menos 2000, pelo menos 2500 ou pelo menos 3000 resíduos de aminoácidos, em que cada resíduo de aminoácido é um resíduo de prolina ou alanina;

104. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 102, em que o polipeptídeo PAS compreende pelo menos 25, pelo menos 50, pelo menos

100, pelo menos 150, pelo menos 200, pelo menos 250, pelo menos 300, pelo menos 400, pelo menos 500, pelo menos 600, pelo menos 700, pelo menos 800, pelo menos 900, pelo menos 1000, pelo menos 1100, pelo menos 1200, pelo menos 1300, pelo menos 1500, pelo menos 2000, pelo menos 2500, ou pelo menos 3000 resíduos de aminoácidos, em que cada resíduo de aminoácido é selecionado do grupo que consiste em um resíduo de prolina, alanina e serina;

105. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 102, em que o polipeptídeo XTEN compreende uma sequência de aminoácidos de cerca de 25 a cerca de 500, cerca de 200 a cerca de 1000, cerca de 500 a cerca de 1500, cerca de 1000 a cerca de 2000, ou cerca de 1500 a cerca de 3000 resíduos de aminoácidos, em que pelo menos cerca de 70%, 75%, 80% ou 85% da sequência de aminoácidos consiste em motivos de sequência não sobrepostos em que cada um dos motivos tem 5 a 100 resíduos de aminoácidos, 5 a 50 resíduos de aminoácidos ou 9 a 36 resíduos de aminoácidos, e em que pelo menos 90%, pelo menos 91%, pelo menos 92%, pelo menos 93%, pelo menos 94%, pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98%, pelo menos 99% ou 100% de cada um dos motivos consiste em quatro, cinco ou seis tipos de resíduos de aminoácidos selecionados do grupo que consiste em glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) e prolina (P), e em que o teor de qualquer um dos tipos de aminoácido no polipeptídeo XTEN de comprimento total não excede cerca de 40%, cerca de 35%, cerca de 30%, cerca de 25%, cerca de 15%, cerca de 10% ou cerca de 8%;

106. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 70 a 105, em que a citocina mascarada compreende ainda uma ou mais cadeias de polímero PEG ligadas à citocina mascarada;

107. Citocina mascarada, de acordo com a modalidade 106, em que uma ou mais cadeias de polímero de PEG estão ligadas à citocina ou fragmento funcional da mesma e/ou ao domínio de extensão de meia-vida;

108. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 70 a 107, em que a citocina mascarada é modificada, ou é modificada adicionalmente, alterando-se a sequência de aminoácidos da citocina mascarada de modo que um ou mais sítios de glicosilação ligada a N e/ou ligada a O adicionais sejam criados;

109. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 108, em que a citocina mascarada é modificada, ou é modificada adicionalmente, alterando-se a sequência de aminoácidos da citocina mascarada de modo que uma ou mais sequências tripeptídicas de asparagina-X-serina (N-X-S) e/ou asparagina-X-treonina (N-X-T) adicionais sejam introduzidas na sequência de aminoácidos da citocina mascarada, em que X é qualquer aminoácido exceto prolina;

110. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 108 ou modalidade 109, em que a citocina mascarada é modificada, ou é modificada adicionalmente, alterando-se a sequência de aminoácidos da citocina mascarada de modo que um ou mais resíduos de serina ou treonina adicionais sejam introduzidos na sequência de aminoácidos da citocina mascarada;

111. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 70 a 110, em que o primeiro ligante compreende um primeiro peptídeo clivável;

112. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 70 a 111, em que o primeiro ligante compreende um primeiro domínio espaçador N-terminal e/ou um primeiro domínio espaçador C-terminal;

113. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 112, em que o primeiro ligante compreende:

a) o primeiro domínio espaçador N-terminal, o primeiro peptídeo clivável e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

b) o primeiro domínio espaçador N-terminal e o primeiro peptídeo

clivável;

c) o primeiro domínio espaçador N-terminal e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

d) o primeiro peptídeo clivável e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

e) o primeiro domínio espaçador N-terminal; ou

f) o primeiro domínio espaçador C-terminal;

114. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 111 a 113, em que o primeiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

115. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 112 a 114, em que o primeiro domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323 -338, 340, 341, 727, 794 e 799;

116. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 112 a 115, em que o primeiro domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

117. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 111 a 113, em que o primeiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242;

118. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 117, em que a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494- 501, 504-535 e 538-555 compreende um terminal N e um terminal C, e a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 é ligada ao N-terminal ou ao C-terminal da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

119. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 70 a 118, em que o primeiro ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812;

120. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 70 a 119, em que o segundo ligante compreende um segundo peptídeo clivável;

121. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 70 a 120, em que o segundo ligante compreende um segundo domínio espaçador N-terminal e/ou um segundo domínio espaçador C-terminal;

122. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 121, em que o segundo ligante compreende:

a) o segundo domínio espaçador N-terminal, o segundo peptídeo clivável e segundo domínio espaçador C-terminal;

b) o segundo domínio espaçador N-terminal e o segundo peptídeo clivável;

c) o segundo domínio espaçador N-terminal e o segundo domínio espaçador C-terminal;

d) o segundo peptídeo clivável e o segundo domínio espaçador C-

terminal;

e) o segundo domínio espaçador N-terminal; ou

f) o segundo domínio espaçador C-terminal;

123. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 120 a 122, em que o segundo peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

124. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 121 a 123, em que o segundo domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

125. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 121 a 124, em que o segundo domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

126. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 120 a 122, em que o segundo peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242;

127. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 126, em que a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494- 501, 504-535 e 538-555 compreende um terminal N e um terminal C, e a sequência

de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 é ligada ao N-terminal ou ao C-terminal da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

128. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 70 a 127, em que o segundo ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812;

129. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 72 a 128, em que o terceiro ligante compreende um terceiro peptídeo clivável;

130. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 72 a 129, em que o terceiro ligante compreende um terceiro domínio espaçador N-terminal e/ou um terceiro domínio espaçador C-terminal;

131. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 130, em que o terceiro ligante compreende:

a) o terceiro domínio espaçador N-terminal, o terceiro peptídeo clivável e o terceiro primeiro domínio espaçador C-terminal;

b) o terceiro domínio espaçador N-terminal e o terceiro peptídeo clivável;

c) o terceiro domínio espaçador N-terminal e o terceiro domínio espaçador C-terminal;

d) o terceiro peptídeo clivável e o terceiro domínio espaçador C-terminal;

e) o terceiro domínio espaçador N-terminal; ou

f) o terceiro domínio espaçador C-terminal;

132. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das

modalidades 129 a 131, em que o terceiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

133. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 130 a 132, em que o terceiro domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

134. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 130 a 133, em que o terceiro domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

135. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 129 a 131, em que o terceiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242;

136. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 135, em que a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494- 501, 504-535 e 538-555 compreende um terminal N e um terminal C, e a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 é ligada ao N-terminal ou ao C-terminal da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

137. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 72 a 136, em que o terceiro ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812;

138. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 52 a 137, em que o primeiro peptídeo clivável, o segundo peptídeo clivável e/ou o terceiro peptídeo clivável é um substrato para uma protease que é colocalizada em uma região ou um tecido que expressa um receptor de citocina;

139. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 138, em que o receptor de citocina é um receptor de citocina IL-2 ou um receptor de citocina IL-15;

140. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 139, em que um ou mais dentre o primeiro peptídeo clivável, o segundo peptídeo clivável e o terceiro peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em: ABHD12, ADAM12, ABHD12B, ABHD13, ABHD17A, ADAM19, ADAM20, ADAM21, ADAM28, ADAM30, ADAM33, ADAM8, ABHD17A, ADAMDEC1, ADAMTS1, ADAMTS10, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS14, ADAMTS15, ADAMTS16, ADAMTS17, ADAMTS18, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTS20, ADAMTS3, ADAMTS4, ABHD17B, ADAMTS5, ADAMTS6, ADAMTS7, ADAMTS8, ADAMTS9, ADAMTSL1, ADAMTSL2, ADAMTSL3, ABHD17C, ADAMTSL5, ASTL, BMP1, CELA1, CELA2A, CELA2B, CELA3A, CELA3B, ADAM10, ADAM15, ADAM17, ADAM9, ADAMTS4, CTSE, CTSF, ADAMTSL4, CMA1, CTRB1, CTRC, CTSO, CTRl, CTSA, CTSW, CTSB, CTSC, CTSD, ESP1, CTSG, CTSH, GZMA, GZMB, GZMH, CTSK, GZMM, CTSL, CTSS, CTSV, CTSZ, HTRA4, KLK10, KLK11, KLK13, KLK14, KLK2, KLK4, DPP4, KLK6, KLK7, KLKB1, ECE1, ECE2, ECEL1,

MASP2, MEP1A, MEP1B, ELANE, FAP, GZMA, MMP11, GZMK, HGFAC, HPN, HTRA1, MMP11, MMP16, MMP17, MMP19, HTRA2, MMP20, MMP21, HTRA3, HTRA4, KEL, MMP23B, MMP24, MMP25, MMP26, MMP27, MMP28, KLK5, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, LGMN, LNPEP, MASP1, PAPPA, PAPPA2, PCSK1, NAPSA, PCSK5, PCSK6, MME, MMP1, MMP10, PLAT, PLAU, PLG, PRSS1, PRSS12, PRSS2, PRSS21, PRSS3, PRSS33, PRSS4, PRSS55, PRSS57, MMP12, PRSS8, PRSS9, PRTN3, MMP13, MMP14, ST14, TMPRSS10, TMPRSS11A, TMPRSS11D, TMPRSS11E, TMPRSS11F, TMPRSS12, TMPRSS13, MMP15, TMPRSS15, MMP2, TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4, TMPRSS5, TMPRSS6, TMPRSS7, TMPRSS9, NRDC, OVCH1, PAMR1, PCSK3, PHEX, TINAG, TPSAB1, TPSD1 e TPSG1;

141. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 2 a 69 e 71 a 140, em que o domínio de extensão de meia-vida é conjugado a um agente;

142. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 141, em que o agente é um inibidor da polimerização da tubulina, um agente de dano ao DNA ou um inibidor da síntese de DNA;

143. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 142, em que o agente é um maitansinoide, uma auristatina, um dímero de pirrolobenzodiazepina (PBD), uma caliqueamicina, uma duocarmicina, um dímero de indo-linobenzodiazepina ou derivado de exatecano Dxd;

144. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 141, em que o agente é um imunoestimulante;

145. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 144, em que o imunoestimulante é um agonista estimulador dos genes do interferon (STING) ou um agonista do receptor toll-like (TLR);

146. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 145, em que o agonista de STING é um dinucleotídeo cíclico (CDN);

147 A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 146, em que o CDN é selecionado do grupo que consiste em cGAMP, c-di-AMP, c-di-GMP, cAIMP, c-di-IMP, 4- (2-cloro-6- fluorobenzil) -N- (furan-2-ilmetil) -3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo [b] [1,4] tiazina-6-carboxamida;

148. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 145, em que o agonista de TLR é um agonista de um TLR selecionado do grupo que consiste em TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 e TLR10;

149. Uma citocina mascarada que compreende:

a) um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida;

b) uma porção química de mascaramento; e

c) um fragmento de citocina ou funcional do mesmo,

em que a porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida,

em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida, e

em que o primeiro domínio de extensão de meia vida e o segundo domínio de meia vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro domínio e segundo domínios de extensão de meia vida;

150. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 149, em que a porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante; e/ou em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um segundo ligante;

151. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 149 ou modalidade 150, em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo;

152. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 151, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-8, 160, 230, 243-251, 260, 775-792 e 813-822;

153. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 151, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo que reduz a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para CD25 (IL-2Rα);

154. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 153, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: R38A, F42A, F42K, F42E, K43A, Y45A, Y45N, Y45R, E62A, E62R, E62S e L72G;

155. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 151, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo que aumenta a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rβ ou lL-2Rγ;

156. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 155, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: H16I, L18C, D20A, D20L, D20F, N29L, L80F, R81D, L85V, I86V e I92F;

157. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 153 ou modalidade 154, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-

se ainda uma ou mais substituições de aminoácidos que aumentam a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rβ ou IL-2Rγ;

158. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 157, em que uma ou mais substituições de aminoácidos que aumentam a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rβ ou IL-2Rγ são selecionadas do grupo que consiste em H16I, L18C, D20A, D20L, D20F, N29L, L80F, R81D, L85V, I86V e I92F;

159. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 151, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo que estabilizam o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo;

160. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 159, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se uma das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: C125S, C125A e C125G;

161. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 153-158, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se ainda uma ou mais substituições de aminoácidos que estabilizam o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo;

162. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 161, em que a uma ou mais substituições de aminoácidos que estabilizam o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo é a substituição de aminoácidos C125S, C125A ou C125G;

163. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 151 a 162, em que a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste

nas SEQ ID NOs: 9, 10, 161-165, 187-218, 221-229, 231, 261, 826 e 827;

164. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 149 ou modalidade 150, em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é um polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo;

165. Citocina mascarada, de acordo com a modalidade 164, em que o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 167;

166. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 164 ou modalidade 165, em que a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 232-234, 261 e 823-827;

167. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 164 ou modalidade 165, em que a porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825: R24A, R26A, K34A, S40A, L42A e P67A;

168. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 149 a 167, em que o primeiro domínio de extensão de meia-vida é um primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de extensão de meia-vida é um segundo anticorpo ou fragmento do mesmo;

169. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 168, em que:

a) o primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo compreende um primeiro polipeptídeo de cadeia pesada, e o segundo anticorpo ou fragmento do mesmo compreende um segundo polipeptídeo de cadeia leve; ou

b) o primeiro anticorpo pode compreender um polipeptídeo de cadeia pesada, ou fragmento deste, e um polipeptídeo de cadeia leve, ou

fragmento deste;

170. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 169, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada ou o segundo polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que alteram a função efetora;

171. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 170, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada ou o segundo polipeptídeo de cadeia pesada:

a) é um isotipo IgG1 e compreende a substituição (ou substituições) amino:

i) N297A, N297G ou N297Q;

ii) L234A e L235A;

iii) C220S, C226S, C229S e P238S;

iv) C226S, C229S, E233P, L234V e L235A;

v) L234F, L235E e P331S;

vi) S267E e L328F;

vii) D265A;

viii) L234A, L235A e P329G;

b) é um isotipo IgG2 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) V234A e G237A;

ii) H268Q, V309L, A330S e A331S; ou

iii) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S e P331S; ou

e) é um isotipo IgG4 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) L235A, G237A e E318A;

ii) S228P, L234A e L235A;

iii) H268Q, V309L, A330S e P331S; ou

iv) S228P e L235A, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

172. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 170, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada ou o segundo polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que intensificam a função efetora;

173. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 172, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada ou o segundo polipeptídeo de cadeia pesada é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG1 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

a) S298A, E333A e K334A;

b) S239D e I332E;

c) S239D, A330L e I332E;

d) P247I e A339D ou A339Q;

e) D280H e K290S;

f) D280H, K290S, e S298D ou S298V;

g) F243L, R292P e Y300L;

h) F243L, R292P, Y300L e P396L;

i) F243L, R292P, Y300L, V305I e P396L;

j) G236A, S239D e I332E;

k) K326A e E333A;

l) K326W e E333S;

m) K290E, S298G e T299A;

n) K290E, S298G, T299A e K326E;

o) K290N, S298G e T299A;

p) K290N, S298G, T299A e K326E;

q) K334V;

r) L235S, S239D e K334V;

s) K334V e Q331M, S239D, F243V, E294L ou S298T;

t) E233L, Q311M e K334V;

u) L234I, Q311M e K334V;

v) K334V e S298T, A330M ou A330F;

w) K334V, Q311M, e A330M ou A330F;

x) K334V, S298T, e A330M ou A330F;

y) K334V, S239D, e A330M ou S298T;

z) L234Y, Y296W, e K290Y, F243V ou E294L;

aa) Y296W e L234Y ou K290Y;

ab) S239D, A330S e I332E,

ac) V264I;

ad) F243L e V264I;

ae) L328M;

af) I332E;

ag) L328M e I332E;

ah) V264I e I332E;

ai) S239E e I332E;

aj) S239Q e I332E;

ak) S239E;

al) A330Y;

am) I332D;

an) L328I e I332E;

ao) L328Q e I332E;

ap) V264T;

aq) V240I;

ar) V266I;

as) S239D;

at) S239D e I332D;

au) S239D e I332N;

av) S239D e I332Q;

aw) S239E e I332D;

ax) S239E e I332N;

ay) S239E e I332Q;

az) S239N e I332D;

ba) S239N e I332E;

bb) S239Q e I332D;

bc) A330Y e I332E;

bd) V264I, A330Y, e I332E;

be) A330L e I332E;

bf) V264I, A330L, e I332E;

bg) L234E, L234Y, ou L234I;

bh) L235D, L235S, L235Y, ou L235I;

bi) S239T;

bj) V240M;

bk) V264Y;

bl) A330I;

bm) N325T;

bn) I332E e L328D, L328V, L328T ou L328I;

bo) V264I, I332E, e S239E ou S239Q;

bp) S239E, V264I, A330Y, e I332E;

bq) A330Y, I332E, e S239D ou S239N;

br) A330L, I332E, e S239D ou S239N;

bs) V264I, S298A, e I332E;

bt) S298A, I332E, e S239D ou S239N;

bu) S239D, V264I e I332E;

bv) S239D, V264I, S298A e I332E;

bw) S239D, V264I, A330L e I332E;

bx) S239D, I332E e A330I;

by) P230A;

bz) P230A, E233D e I332E;

ca) E272Y;

cb) K274T, K274E, K274R, K274L ou K274Y;

cd) F275W;

ce) N276L;

cf) Y278T;

cg) V302I;

ch) E318R;

ci) S324D, S324I ou S324V;

cj) K326I ou K326T;

ck) T335D, T335R, ou T335Y;

cl) V240I e V266I;

cm) S239D, A330Y, I332E e L234I;

cn) S239D, A330Y, I332E e L235D;

co) S239D, A330Y, I332E e V240I;

cp) S239D, A330Y, I332E e V264T; ou

cq) S239D, A330Y, I332E e K326E ou K326T, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

174. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 169, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 158, 168 e 169, e o segundo polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 158, 168 e 169;

175. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 169, em

que o primeiro polipeptídeo de cadeia leve compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157 ou 170, e o segundo polipeptídeo de cadeia leve compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157 ou 170;

176. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 168, em que o primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo é um primeiro domínio cristalizável do fragmento (domínio Fc) ou fragmento do mesmo, e o segundo anticorpo ou fragmento do mesmo é um segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo;

177. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 176, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo e/ou o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que alteram a função efetora;

178. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 177, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo e/ou o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo:

a) é um domínio Fc de IgG1 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) amino:

i) N297A, N297G ou N297Q;

ii) L234A e L235A;

iii) C220S, C226S, C229S e P238S;

iv) C226S, C229S, E233P, L234V e L235A;

v) L234F, L235E e P331S;

vi) S267E e L328F;

vii) D265A;

viii) L234A, L235A e P329G;

b) é um domínio Fc de IgG2 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) V234A e G237A;

ii) H268Q, V309L, A330S e A331S; ou

iii) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S e P331S; ou

e) é um domínio Fc de IgG4 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) L235A, G237A e E318A;

ii) S228P, L234A e L235A;

iii) H268Q, V309L, A330S e P331S; ou

iv) S228P e L235A, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

179. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 177, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo e/ou o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que intensificam a função efetora;

180. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 179, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo e/ou o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo é um domínio Fc de IgG1 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácido:

a) S298A, E333A e K334A;

b) S239D e I332E;

c) S239D, A330L e I332E;

d) P247I e A339D ou A339Q;

e) D280H e K290S;

f) D280H, K290S, e S298D ou S298V;

g) F243L, R292P e Y300L;

h) F243L, R292P, Y300L e P396L;

i) F243L, R292P, Y300L, V305I e P396L;

j) G236A, S239D e I332E;

k) K326A e E333A;

l) K326W e E333S;

m) K290E, S298G e T299A;

n) K290E, S298G, T299A e K326E;

o) K290N, S298G e T299A;

p) K290N, S298G, T299A e K326E;

q) K334V;

r) L235S, S239D e K334V;

s) K334V e Q331M, S239D, F243V, E294L ou S298T;

t) E233L, Q311M e K334V;

u) L234I, Q311M e K334V;

v) K334V e S298T, A330M ou A330F;

w) K334V, Q311M, e A330M ou A330F;

x) K334V, S298T, e A330M ou A330F;

y) K334V, S239D, e A330M ou S298T;

z) L234Y, Y296W, e K290Y, F243V ou E294L;

aa) Y296W e L234Y ou K290Y;

ab) S239D, A330S e I332E,

ac) V264I;

ad) F243L e V264I;

ae) L328M;

af) I332E;

ag) L328M e I332E;

ah) V264I e I332E;

ai) S239E e I332E;

aj) S239Q e I332E;

ak) S239E;

al) A330Y;

am) I332D;

an) L328I e I332E;

ao) L328Q e I332E;

ap) V264T;

aq) V240I;

ar) V266I;

as) S239D;

at) S239D e I332D;

au) S239D e I332N;

av) S239D e I332Q;

aw) S239E e I332D;

ax) S239E e I332N;

ay) S239E e I332Q;

az) S239N e I332D;

ba) S239N e I332E;

bb) S239Q e I332D;

bc) A330Y e I332E;

bd) V264I, A330Y, e I332E;

be) A330L e I332E;

bf) V264I, A330L, e I332E;

bg) L234E, L234Y, ou L234I;

bh) L235D, L235S, L235Y, ou L235I;

bi) S239T;

bj) V240M;

bk) V264Y;

bl) A330I;

bm) N325T;

bn) I332E e L328D, L328V, L328T ou L328I;

bo) V264I, I332E, e S239E ou S239Q;

bp) S239E, V264I, A330Y, e I332E;

bq) A330Y, I332E, e S239D ou S239N;

br) A330L, I332E, e S239D ou S239N;

bs) V264I, S298A, e I332E;

bt) S298A, I332E, e S239D ou S239N;

bu) S239D, V264I e I332E;

bv) S239D, V264I, S298A e I332E;

bw) S239D, V264I, A330L e I332E;

bx) S239D, I332E e A330I;

by) P230A;

bz) P230A, E233D e I332E;

ca) E272Y;

cb) K274T, K274E, K274R, K274L ou K274Y;

cd) F275W;

ce) N276L;

cf) Y278T;

cg) V302I;

ch) E318R;

ci) S324D, S324I ou S324V;

cj) K326I ou K326T;

ck) T335D, T335R, ou T335Y;

cl) V240I e V266I;

cm) S239D, A330Y, I332E e L234I;

cn) S239D, A330Y, I332E e L235D;

co) S239D, A330Y, I332E e V240I;

cp) S239D, A330Y, I332E e V264T; ou

cq) S239D, A330Y, I332E e K326E ou K326T, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

181. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 176, em que:

a) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156;

b) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155;

c) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154;

d) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156;

e) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265;

f) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616;

g) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616, e o segundo domínio Fc ou

fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155;

h) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 158;

i) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 158, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157;

j) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774;

k) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796;

l) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 619;

m) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 619, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721;

n) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721, e o segundo domínio Fc ou

fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772;

o) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721;

p) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 622;

q) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 622, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793;

r) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773;

s) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793;

t) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625;

u) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625, e o segundo domínio Fc ou

fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796;

v) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156;

w) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625; ou

x) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796;

182. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 149 a 167, em que o primeiro domínio de extensão de meia-vida é um primeiro scFv ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de extensão de meia-vida é um segundo scFv ou fragmento do mesmo;

183. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 149 a 167, em que o primeiro domínio de extensão de meia-vida é um primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de extensão de meia-vida é um segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo, e em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo é ligado ao segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo;

184. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 183, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo é ligado ao segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo por meio de um terceiro ligante;

185. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das

modalidades 149 a 167, em que:

a) o primeiro domínio de extensão de meia-vida é um scFv ou fragmento deste, e o segundo domínio de extensão de meia-vida é um anticorpo ou fragmento deste; ou

b) o primeiro domínio de extensão de meia-vida é um anticorpo ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de extensão de meia-vida é um scFv ou fragmento do mesmo;

186. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 168 a 181, em que as modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida compreendem:

a) introduzir as mutações S354C e T366W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações Y349C, T366S, L368A e Y407V no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir as mutações S354C e T366W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações Y349C, T366S, L368A e Y407V no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir as mutações K392D e K409D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir as mutações K392D e K409D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K E356K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir as mutações S364H e F405A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações Y349T e T394F no segundo

anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

f) introduzir as mutações S364H e F405A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações Y349T e T394F no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

187. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 168 a 181, em que a sequência de aminoácidos do primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo e a sequência de aminoácidos do segundo anticorpo ou fragmento do mesmo são produzidas por:

a) introduzir as mutações S354C e T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações Y349C, T366S, L368A e Y407V na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com para o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir as mutações S354C e T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações Y349C, T366S, L368A e Y407V na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com para o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir as mutações K392D e K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir as mutações K392D e K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169,

respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir as mutações S364H e F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações Y349T e T394F na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

f) introduzir as mutações S364H e F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações Y349T e T394F na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

188. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 168 a 181, em que as modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida compreendem:

a) introduzir uma mutação Y407T no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366Y no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir uma mutação Y407A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir uma mutação F405A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T394W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir uma mutação F405W no primeiro anticorpo ou

fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T394S no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir uma mutação Y407T no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366Y no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

f) introduzir as mutações T366Y e F405A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T394W e Y407T no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

g) introduzir as mutações T366W e F405W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T394S e Y407A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

h) introduzir as mutações F405W e Y407A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T366W e T394S no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

i) introduzir uma mutação T366W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T366S, L368A e Y407V no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

j) introduzir uma mutação Y407T no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366Y no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

k) introduzir uma mutação Y407A no segundo anticorpo ou

fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

l) introduzir uma mutação F405A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T394W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

m) introduzir uma mutação F405W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T394S no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

n) introduzir uma mutação Y407T no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366Y no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

o) introduzir as mutações T366Y e F405A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T394W Y407T no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

p) introduzir as mutações T366W e F405W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T394S Y407A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

q) introduzir as mutações F405W e Y407A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T366W e T394S no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

r) introduzir uma mutação T366W no segundo anticorpo ou

fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T366S, L368A e Y407V no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

189. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 168 a 181, em que a sequência de aminoácidos do primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo e a sequência de aminoácidos do segundo anticorpo ou fragmento do mesmo são produzidas por:

a) introduzir uma mutação Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366Y na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir uma mutação Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir uma mutação F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T394W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir uma mutação F405W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T394S na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir uma mutação Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366Y na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

f) introduzir as mutações T366Y e F405A na sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T394W e Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

g) introduzir as mutações T366W e F405W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T394S e Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

h) introduzir as mutações F405W e Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T366W e T394S na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

i) introduzir uma mutação T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T366S, L368A e Y407V na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

j) introduzir uma mutação Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366Y na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

k) introduzir uma mutação Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

l) introduzir uma mutação F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T394W na sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

m) introduzir uma mutação F405W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T394S na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

n) introduzir uma mutação Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366Y na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

o) introduzir as mutações T366Y e F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T394W e Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

p) introduzir as mutações T366W e F405W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T394S e Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

q) introduzir as mutações F405W e Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T366W e T394S na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

r) introduzir uma mutação T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T366S, L368A e Y407V na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente,

numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

190. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 168 a 181, em que as modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida compreendem:

a) introduzir uma mutação K409E no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir uma mutação K409E no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir uma mutação K409D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir uma mutação K409D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir uma mutação K392E no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

f) introduzir uma mutação K392E no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399k no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

g) introduzir uma mutação K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

h) introduzir uma mutação K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

i) introduzir as mutações K409D e K360D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

j) introduzir as mutações K409D e K370D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

k) introduzir as mutações K409D e K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K, E356K e E357K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

l) introduzir as mutações K409D e K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

m) introduzir as mutações K409D e K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

n) introduzir as mutações K409D e K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

o) introduzir as mutações K409D e K370D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

p) introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações K409D e K360D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

q) introduzir as mutações K409D e K439D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

r) introduzir uma mutação K409E no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

s) introduzir uma mutação K409E no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

t) introduzir uma mutação K409D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

u) introduzir uma mutação K409D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

v) introduzir uma mutação K392E no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

w) introduzir uma mutação K392E no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

x) introduzir uma mutação K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

y) introduzir uma mutação K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

z) introduzir as mutações K409D e K360D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

aa) introduzir as mutações K409D e K370D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ab) introduzir as mutações K409D e K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K, E356K e E357K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ac) introduzir as mutações K409D e K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ad) introduzir as mutações K409D e K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ae) introduzir as mutações K409D e K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

af) introduzir as mutações K409D e K370D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ag) introduzir uma mutação D399K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações K409D e K360D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

ah) introduzir as mutações K409D e K439D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

191. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 168 a 181, em que a sequência de aminoácidos do primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo e a sequência de aminoácidos do segundo anticorpo ou fragmento do mesmo são produzidas por:

a) introduzir uma mutação K409E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir uma mutação K409E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir uma mutação K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir uma mutação K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir uma mutação K392E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

f) introduzir uma mutação K392E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

g) introduzir uma mutação K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

h) introduzir uma mutação K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

i) introduzir as mutações K409D e K360D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

j) introduzir as mutações K409D e K370D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

k) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K, E356K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

l) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

m) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

n) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

o) introduzir as mutações K409D e K370D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

p) introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações K409D e K360D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

q) introduzir as mutações K409D e K439D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

r) introduzir uma mutação K409E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

s) introduzir uma mutação K409E na sequência de aminoácidos da

SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

t) introduzir uma mutação K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

u) introduzir uma mutação K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

v) introduzir uma mutação K392E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

w) introduzir uma mutação K392E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

x) introduzir uma mutação K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

y) introduzir uma mutação K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

z) introduzir as mutações K409D e K360D na sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

aa) introduzir as mutações K409D e K370D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ab) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K, E356K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ac) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ad) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ae) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

af) introduzir as mutações K409D e K370D na sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ag) introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações K409D e K360D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

ah) introduzir as mutações K409D e K439D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

192. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 150 a 191, em que o primeiro ligante compreende um primeiro peptídeo clivável; e/ou em que o segundo ligante compreende um segundo peptídeo clivável;

193. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 150 a 192, em que o primeiro ligante compreende um primeiro domínio espaçador N-terminal e/ou um primeiro domínio espaçador C-terminal;

194. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 193, em que o primeiro ligante compreende:

a) o primeiro domínio espaçador N-terminal, o primeiro peptídeo clivável e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

b) o primeiro domínio espaçador N-terminal e o primeiro peptídeo clivável;

c) o primeiro domínio espaçador N-terminal e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

d) o primeiro peptídeo clivável e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

e) o primeiro domínio espaçador N-terminal; ou

f) o primeiro domínio espaçador C-terminal;

195. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 150 a 194, em que o segundo ligante compreende um segundo domínio espaçador N-terminal e/ou um segundo domínio espaçador C-terminal;

196. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 195, em que o segundo ligante compreende:

a) o segundo domínio espaçador N-terminal, o segundo peptídeo clivável, e o segundo domínio espaçador C-terminal;

b) o segundo domínio espaçador N-terminal e o segundo peptídeo clivável;

c) o segundo domínio espaçador N-terminal e o segundo domínio espaçador C-terminal;

d) o segundo peptídeo clivável e o segundo domínio espaçador C-terminal;

e) o segundo domínio espaçador N-terminal; ou

f) o segundo domínio espaçador C-terminal;

197. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 192 a 196, em que o primeiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555; e/ou em que o segundo peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420 -491, 494-501, 504-535 e 538-555;

198. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das

modalidades 193 a 197, em que o primeiro domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95 235, 263, 268, 269, 727, 794, 799 e 857-878 e/ou o primeiro domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

199. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 192 a 196, em que o primeiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242;

200. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 199, em que a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494- 501, 504-535 e 538-555 compreende um terminal N e um terminal C, e a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 é ligada ao N-terminal ou ao C-terminal da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

201. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 195 a 200, em que o segundo domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799 e/ou o segundo domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

202. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das

modalidades 192 a 201, em que o segundo peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242;

203. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 202, em que a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494- 501, 504-535 e 538-555 compreende um terminal N e um terminal C, e a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 é ligada ao N-terminal ou ao C-terminal da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

204. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 150 a 203, em que o primeiro ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812 e/ou o segundo ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812;

205. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 184 a 204, em que o terceiro ligante compreende um terceiro domínio espaçador N-terminal e/ou um terceiro domínio espaçador C-terminal;

206. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 205, em que o terceiro domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799 e/ou o terceiro domínio

espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

207. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 192 a 206, em que o primeiro peptídeo clivável e/ou segundo peptídeo clivável é um substrato para uma protease que é colocalizada em uma região ou um tecido que expressa um receptor de citocina;

208. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 207, em que o receptor de citocina é um receptor de citocina IL-2 ou um receptor de citocina IL-15;

209. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 184 a 208, em que o primeiro peptídeo clivável e/ou o segundo peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em: ABHD12, ADAM12, ABHD12B, ABHD13, ABHD17A, ADAM19, ADAM20, ADAM30, ADAM33, ADAM8, ABHD17A, ADAMDEC1, ADAMTS1, ADAMTS10, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS14, ADAMTS15, ADAMTS16, ADAMTS17, ADAMTS18, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTS20, ADAMTS3, ADAMTS4, ABHD17B, ADAMTS5, ADAMTS6, ADAMTS7, ADAMTS8, ADAMTS9, ADAMTSL1, ADAMTSL2, ADAMTSL3, ABHD17C, ADAMTSL5, ASTL, BMP1, CELA1, CELA2A, CELA2B, CELA3A, CELA3B, ADAM10, ADAM15, ADAM17, ADAM9, ADAMTS4, CTSE, CTSF, ADAMTSL4, CMA1, CTRB1, CTRC, CTSO, CTRl, CTSA, CTSW, CTSB, CTSC, CTSD, ESP1, CTSG, CTSH, GZMA, GZMB, GZMH, CTSK, GZMM, CTSL, CTSS, CTSV, CTSZ, HTRA4, KLK10, KLK11, KLK13, KLK14, KLK2, KLK4, DPP4, KLK6, KLK7, KLKB1, ECE1, ECE2, ECEL1, MASP2, MEP1A, MEP1B, ELANE, FAP, GZMA, MMP11, GZMK, HGFAC, HPN, HTRA1, MMP11, MMP16, MMP17, MMP19, HTRA2, MMP20, MMP21, HTRA3, HTRA4, KEL, MMP23B, MMP24, MMP25, MMP26, MMP27, MMP28, KLK5, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, LGMN, LNPEP,

MASP1, PAPPA, PAPPA2, PCSK1, NAPSA, PCSK5, PCSK6, MME, MMP1, MMP10, PLAT, PLAU, PLG, PRSS1, PRSS12, PRSS2, PRSS21, PRSS3, PRSS33, PRSS4, PRSS55, PRSS57, MMP12, PRSS8, PRSS9, PRTN3, MMP13, MMP14, ST14, TMPRSS10, TMPRSS11A, TMPRSS11D, TMPRSS11E, TMPRSS11F, TMPRSS12, TMPRSS13, MMP15, TMPRSS15, MMP2, TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4, TMPRSS5, TMPRSS6, TMPRSS7, TMPRSS9, NRDC, OVCH1, PAMR1, PCSK3, PHEX, TINAG, TPSAB1, TPSD1 e TPSG1;

210. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 149 a 209, em que o primeiro domínio de extensão de meia-vida e/ou o segundo domínio de extensão de meia-vida é conjugado a um agente;

211. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 210, em que o agente é um inibidor da polimerização da tubulina, um agente de dano ao DNA ou um inibidor da síntese de DNA;

212. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 211, em que o agente é um maitansinoide, uma auristatina, um dímero de pirrolobenzodiazepina (PBD), uma caliqueamicina, uma duocarmicina, um dímero de indo-linobenzodiazepina ou derivado de exatecano Dxd;

213. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 210, em que o agente é um imunoestimulante;

214. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 213, em que o imunoestimulante é um agonista estimulador dos genes do interferon (STING) ou um agonista do receptor toll-like (TLR);

215. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 214, em que o agonista de STING é um dinucleotídeo cíclico (CDN);

216. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 215, em que o CDN é selecionado do grupo que consiste em cGAMP, c-di-AMP, c-di-GMP, cAIMP, c-di-IMP, 4- (2-cloro-6- fluorobenzil) -N- (furan-2-ilmetil) -3-oxo-3,4-

di-hidro-2H-benzo [b] [1,4] tiazina-6-carboxamida;

217. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 214, em que o agonista de TLR é um agonista de um TLR selecionado do grupo que consiste em TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 e TLR10;

218. Uma citocina mascarada que compreende:

a) um primeiro domínio de extensão de meia vida e um segundo domínio de extensão de meia vida;

b) uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento; e

c) um fragmento de citocina ou funcional do mesmo,

em que a primeira porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia vida,

em que a segunda porção química de mascaramento é ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma,

em que a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida, e

em que o primeiro domínio de extensão de meia vida e o segundo domínio de meia vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro domínio e segundo domínios de extensão de meia vida;

219. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 218, em que:

a) a primeira porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante; e/ou

b) a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou o fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um segundo ligante;

220. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 218 ou modalidade 219, em que a segunda porção química de mascaramento é ligada à citocina ou fragmento funcional da mesma por meio de um terceiro ligante;

221. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 218 a 220, em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo;

222. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 221, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 230, 243-251, 260, 775-792 e 813-822;

223. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 221, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo que reduz a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para CD25 (IL-2Rα);

224. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 223, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: R38A, F42A, F42K, F42E, K43A, Y45A, Y45N, Y45R, E62A, E62R, E62S e L72G;

225. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 221, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo que aumenta a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rβ ou lL-2Rγ;

226. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 225, em

que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: H16I, L18C, D20A, D20L, D20F, N29L, L80F, R81D, L85V, I86V e I92F;

227. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 223 ou modalidade 224, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se ainda uma ou mais substituições de aminoácidos que aumentam a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rβ ou IL-2Rγ;

228. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 227, em que uma ou mais substituições de aminoácidos que aumentam a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rβ ou IL-2Rγ são selecionadas do grupo que consiste em H16I, L18C, D20A, D20L, D20F, N29L, L80F, R81D, L85V, I86V e I92F;

229. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 221, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo que estabilizam o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo;

230. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 229, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se uma das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: C125S, C125A e C125G;

231. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 223-228, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se ainda uma ou mais substituições de aminoácidos que estabilizam o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo;

232. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 231, em

que a uma ou mais substituições de aminoácidos que estabilizam o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo é a substituição de aminoácidos C125S, C125A ou C125G;

233. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 221 a 232, em que a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 9, 10, 161-165, 187-218, 221-229, 231, 261, 826 e 827 e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 9, 10, 161-165, 187-218, 221-229, 231, 261, 826 e 827 e em que a sequência de aminoácidos da primeira porção química de mascaramento e da segunda porção química de mascaramento são diferentes;

234. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 221 a 233, em que:

a) a primeira porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 187-218, 221-226, 261, 826 e 827; ou

b) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 187-218, 221-226, 261, 826 e 827, e a segunda porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231;

235. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 218 a 220, em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é um polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo;

236. Citocina mascarada, de acordo com a modalidade 235, em

que o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 167;

237. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 235 ou modalidade 236, em que:

a) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 261, 826 e 827;

b) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 261, 826 e 827, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825;

c) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825: R24A, R26A, K34A, S40A, L42A e P67A, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 261, 826 e 827; ou

d) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 261, 826 e 827, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825: R24A, R26A, K34A, S40A, L42A e P67A;

238. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 218 a 237, em que o primeiro domínio de extensão de meia-vida é um primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de extensão de meia-vida é um segundo anticorpo ou fragmento do mesmo;

239. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 238, em que:

a) o primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo compreende um primeiro polipeptídeo de cadeia pesada, e o segundo anticorpo ou fragmento do mesmo compreende um segundo polipeptídeo de cadeia leve; ou

b) o primeiro anticorpo pode compreender um polipeptídeo de cadeia pesada, ou fragmento deste, e um polipeptídeo de cadeia leve, ou fragmento deste;

240. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 239, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada ou o segundo polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que alteram a função efetora;

241. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 240, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada ou o segundo polipeptídeo de cadeia pesada:

a) é um isotipo IgG1 e compreende a substituição (ou substituições) amino:

i) N297A, N297G ou N297Q;

ii) L234A e L235A;

iii) C220S, C226S, C229S e P238S;

iv) C226S, C229S, E233P, L234V e L235A;

v) L234F, L235E e P331S;

vi) S267E e L328F;

vii) D265A;

viii) L234A, L235A e P329G;

b) é um isotipo IgG2 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) V234A e G237A;

ii) H268Q, V309L, A330S e A331S; ou

iii) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S e P331S; ou

e) é um isotipo IgG4 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) L235A, G237A e E318A;

ii) S228P, L234A e L235A;

iii) H268Q, V309L, A330S e P331S; ou

iv) S228P e L235A, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

242. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 240, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada ou o segundo polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que intensificam a função efetora;

243. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 242, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada ou o segundo polipeptídeo de cadeia pesada é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG1 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

a) S298A, E333A e K334A;

b) S239D e I332E;

c) S239D, A330L e I332E;

d) P247I e A339D ou A339Q;

e) D280H e K290S;

f) D280H, K290S, e S298D ou S298V;

g) F243L, R292P e Y300L;

h) F243L, R292P, Y300L e P396L;

i) F243L, R292P, Y300L, V305I e P396L;

j) G236A, S239D e I332E;

k) K326A e E333A;

l) K326W e E333S;

m) K290E, S298G e T299A;

n) K290E, S298G, T299A e K326E;

o) K290N, S298G e T299A;

p) K290N, S298G, T299A e K326E;

q) K334V;

r) L235S, S239D e K334V;

s) K334V e Q331M, S239D, F243V, E294L ou S298T;

t) E233L, Q311M e K334V;

u) L234I, Q311M e K334V;

v) K334V e S298T, A330M ou A330F;

w) K334V, Q311M, e A330M ou A330F;

x) K334V, S298T, e A330M ou A330F;

y) K334V, S239D, e A330M ou S298T;

z) L234Y, Y296W, e K290Y, F243V ou E294L;

aa) Y296W e L234Y ou K290Y;

ab) S239D, A330S e I332E,

ac) V264I;

ad) F243L e V264I;

ae) L328M;

af) I332E;

ag) L328M e I332E;

ah) V264I e I332E;

ai) S239E e I332E;

aj) S239Q e I332E;

ak) S239E;

al) A330Y;

am) I332D;

an) L328I e I332E;

ao) L328Q e I332E;

ap) V264T;

aq) V240I;

ar) V266I;

as) S239D;

at) S239D e I332D;

au) S239D e I332N;

av) S239D e I332Q;

aw) S239E e I332D;

ax) S239E e I332N;

ay) S239E e I332Q;

az) S239N e I332D;

ba) S239N e I332E;

bb) S239Q e I332D;

bc) A330Y e I332E;

bd) V264I, A330Y, e I332E;

be) A330L e I332E;

bf) V264I, A330L, e I332E;

bg) L234E, L234Y, ou L234I;

bh) L235D, L235S, L235Y, ou L235I;

bi) S239T;

bj) V240M;

bk) V264Y;

bl) A330I;

bm) N325T;

bn) I332E e L328D, L328V, L328T ou L328I;

bo) V264I, I332E, e S239E ou S239Q;

bp) S239E, V264I, A330Y, e I332E;

bq) A330Y, I332E, e S239D ou S239N;

br) A330L, I332E, e S239D ou S239N;

bs) V264I, S298A, e I332E;

bt) S298A, I332E, e S239D ou S239N;

bu) S239D, V264I e I332E;

bv) S239D, V264I, S298A e I332E;

bw) S239D, V264I, A330L e I332E;

bx) S239D, I332E e A330I;

by) P230A;

bz) P230A, E233D e I332E;

ca) E272Y;

cb) K274T, K274E, K274R, K274L ou K274Y;

cd) F275W;

ce) N276L;

cf) Y278T;

cg) V302I;

ch) E318R;

ci) S324D, S324I ou S324V;

cj) K326I ou K326T;

ck) T335D, T335R, ou T335Y;

cl) V240I e V266I;

cm) S239D, A330Y, I332E e L234I;

cn) S239D, A330Y, I332E e L235D;

co) S239D, A330Y, I332E e V240I;

cp) S239D, A330Y, I332E e V264T; ou

cq) S239D, A330Y, I332E e K326E ou K326T, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

244. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 239, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 158, 168 e 169, e o segundo polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 158, 168 e 169;

245. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 239, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia leve compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157 ou 170, e o segundo polipeptídeo de cadeia leve compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157 ou 170;

246. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 238, em que o primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo é um primeiro domínio cristalizável do fragmento (domínio Fc) ou fragmento do mesmo, e o segundo anticorpo ou fragmento do mesmo é um segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo;

247. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 246, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo e/ou o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que alteram a função efetora;

248. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 247, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo e/ou o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo:

a) é um domínio Fc de IgG1 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) amino:

i) N297A, N297G ou N297Q;

ii) L234A e L235A;

iii) C220S, C226S, C229S e P238S;

iv) C226S, C229S, E233P, L234V e L235A;

v) L234F, L235E e P331S;

vi) S267E e L328F;

vii) D265A;

viii) L234A, L235A e P329G;

b) é um domínio Fc de IgG2 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) V234A e G237A;

ii) H268Q, V309L, A330S e A331S; ou

iii) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S e P331S; ou

e) é um domínio Fc de IgG4 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) L235A, G237A e E318A;

ii) S228P, L234A e L235A;

iii) H268Q, V309L, A330S e P331S; ou

iv) S228P e L235A, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

249. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 247, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo e/ou o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que intensificam a função efetora;

250. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 249, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo e/ou o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo é um domínio Fc de IgG1 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácido:

a) S298A, E333A e K334A;

b) S239D e I332E;

c) S239D, A330L e I332E;

d) P247I e A339D ou A339Q;

e) D280H e K290S;

f) D280H, K290S, e S298D ou S298V;

g) F243L, R292P e Y300L;

h) F243L, R292P, Y300L e P396L;

i) F243L, R292P, Y300L, V305I e P396L;

j) G236A, S239D e I332E;

k) K326A e E333A;

l) K326W e E333S;

m) K290E, S298G e T299A;

n) K290E, S298G, T299A e K326E;

o) K290N, S298G e T299A;

p) K290N, S298G, T299A e K326E;

q) K334V;

r) L235S, S239D e K334V;

s) K334V e Q331M, S239D, F243V, E294L ou S298T;

t) E233L, Q311M e K334V;

u) L234I, Q311M e K334V;

v) K334V e S298T, A330M ou A330F;

w) K334V, Q311M, e A330M ou A330F;

x) K334V, S298T, e A330M ou A330F;

y) K334V, S239D, e A330M ou S298T;

z) L234Y, Y296W, e K290Y, F243V ou E294L;

aa) Y296W e L234Y ou K290Y;

ab) S239D, A330S e I332E,

ac) V264I;

ad) F243L e V264I;

ae) L328M;

af) I332E;

ag) L328M e I332E;

ah) V264I e I332E;

ai) S239E e I332E;

aj) S239Q e I332E;

ak) S239E;

al) A330Y;

am) I332D;

an) L328I e I332E;

ao) L328Q e I332E;

ap) V264T;

aq) V240I;

ar) V266I;

as) S239D;

at) S239D e I332D;

au) S239D e I332N;

av) S239D e I332Q;

aw) S239E e I332D;

ax) S239E e I332N;

ay) S239E e I332Q;

az) S239N e I332D;

ba) S239N e I332E;

bb) S239Q e I332D;

bc) A330Y e I332E;

bd) V264I, A330Y, e I332E;

be) A330L e I332E;

bf) V264I, A330L, e I332E;

bg) L234E, L234Y, ou L234I;

bh) L235D, L235S, L235Y, ou L235I;

bi) S239T;

bj) V240M;

bk) V264Y;

bl) A330I;

bm) N325T;

bn) I332E e L328D, L328V, L328T ou L328I;

bo) V264I, I332E, e S239E ou S239Q;

bp) S239E, V264I, A330Y, e I332E;

bq) A330Y, I332E, e S239D ou S239N;

br) A330L, I332E, e S239D ou S239N;

bs) V264I, S298A, e I332E;

bt) S298A, I332E, e S239D ou S239N;

bu) S239D, V264I e I332E;

bv) S239D, V264I, S298A e I332E;

bw) S239D, V264I, A330L e I332E;

bx) S239D, I332E e A330I;

by) P230A;

bz) P230A, E233D e I332E;

ca) E272Y;

cb) K274T, K274E, K274R, K274L ou K274Y;

cd) F275W;

ce) N276L;

cf) Y278T;

cg) V302I;

ch) E318R;

ci) S324D, S324I ou S324V;

cj) K326I ou K326T;

ck) T335D, T335R, ou T335Y;

cl) V240I e V266I;

cm) S239D, A330Y, I332E e L234I;

cn) S239D, A330Y, I332E e L235D;

co) S239D, A330Y, I332E e V240I;

cp) S239D, A330Y, I332E e V264T; ou

cq) S239D, A330Y, I332E e K326E ou K326T, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

251. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 246, em que:

a) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156;

b) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155;

c) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154;

d) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:

156;

e) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265;

f) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616;

g) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155;

h) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 158;

i) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 158, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157;

j) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774;

k) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:

796;

l) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 619;

m) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 619, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721;

n) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772;

o) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721;

p) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 622;

q) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 622, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793;

r) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:

773;

s) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793;

t) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625;

u) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796;

v) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156;

w) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625; ou

x) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796;

252. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 218 a 237, em que o primeiro domínio de extensão de meia-vida é um primeiro scFv ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de extensão de

meia-vida é um segundo scFv ou fragmento do mesmo;

253. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 218 a 237, em que o primeiro domínio de extensão de meia-vida é um primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de extensão de meia-vida é um segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo, e em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo é ligado ao segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo;

254. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 253, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo é ligado ao segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo por meio de um quarto ligante;

255. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 218 a 237, em que:

a) o primeiro domínio de extensão de meia-vida é um scFv ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de extensão de meia-vida é um anticorpo ou fragmento do mesmo; ou

b) o primeiro domínio de extensão de meia-vida é um anticorpo ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de extensão de meia-vida é um scFv ou fragmento do mesmo;

256. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 238 a 251, em que as modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida compreendem:

a) introduzir as mutações S354C e T366W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações Y349C, T366S, L368A e Y407V no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir as mutações S354C e T366W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações Y349C, T366S, L368A e Y407V no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo

com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir as mutações K392D e K409D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir as mutações K392D e K409D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K E356K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir as mutações S364H e F405A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações Y349T e T394F no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

f) introduzir as mutações S364H e F405A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações Y349T e T394F no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

257. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 238 a 251, em que a sequência de aminoácidos do primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo e a sequência de aminoácidos do segundo anticorpo ou fragmento do mesmo são produzidas por:

a) introduzir as mutações S354C e T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações Y349C, T366S, L368A e Y407V na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com para o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir as mutações S354C e T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações Y349C,

T366S, L368A e Y407V na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com para o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir as mutações K392D e K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir as mutações K392D e K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir as mutações S364H e F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações Y349T e T394F na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

f) introduzir as mutações S364H e F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações Y349T e T394F na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

258. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 238 a 251, em que as modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida compreendem:

a) introduzir uma mutação Y407T no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366Y no segundo anticorpo ou

fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir uma mutação Y407A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir uma mutação F405A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T394W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir uma mutação F405W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T394S no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir uma mutação Y407T no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366Y no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

f) introduzir as mutações T366Y e F405A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T394W e Y407T no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

g) introduzir as mutações T366W e F405W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T394S e Y407A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

h) introduzir as mutações F405W e Y407A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T366W e T394S no segundo

anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

i) introduzir uma mutação T366W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T366S, L368A e Y407V no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

j) introduzir uma mutação Y407T no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366Y no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

k) introduzir uma mutação Y407A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

l) introduzir uma mutação F405A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T394W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

m) introduzir uma mutação F405W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T394S no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

n) introduzir uma mutação Y407T no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366Y no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

o) introduzir as mutações T366Y e F405A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T394W Y407T no primeiro

anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

p) introduzir as mutações T366W e F405W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T394S Y407A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

q) introduzir as mutações F405W e Y407A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T366W e T394S no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

r) introduzir uma mutação T366W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T366S, L368A e Y407V no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

259. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 238 a 251, em que a sequência de aminoácidos do primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo e a sequência de aminoácidos do segundo anticorpo ou fragmento do mesmo são produzidas por:

a) introduzir uma mutação Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366Y na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir uma mutação Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir uma mutação F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T394W na sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir uma mutação F405W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T394S na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir uma mutação Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366Y na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

f) introduzir as mutações T366Y e F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T394W e Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

g) introduzir as mutações T366W e F405W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T394S e Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

h) introduzir as mutações F405W e Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T366W e T394S na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

i) introduzir uma mutação T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T366S, L368A e Y407V na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente,

numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

j) introduzir uma mutação Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366Y na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

k) introduzir uma mutação Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

l) introduzir uma mutação F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T394W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

m) introduzir uma mutação F405W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T394S na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

n) introduzir uma mutação Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366Y na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

o) introduzir as mutações T366Y e F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T394W e Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

p) introduzir as mutações T366W e F405W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T394S e

Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

q) introduzir as mutações F405W e Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T366W e T394S na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

r) introduzir uma mutação T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T366S, L368A e Y407V na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

260. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 238 a 251, em que as modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida compreendem:

a) introduzir uma mutação K409E no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir uma mutação K409E no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir uma mutação K409D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir uma mutação K409D no primeiro anticorpo ou

fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir uma mutação K392E no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

f) introduzir uma mutação K392E no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

g) introduzir uma mutação K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

h) introduzir uma mutação K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

i) introduzir as mutações K409D e K360D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

j) introduzir as mutações K409D e K370D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

k) introduzir as mutações K409D e K392D no primeiro anticorpo ou

fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K, E356K e E357K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

l) introduzir as mutações K409D e K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

m) introduzir as mutações K409D e K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

n) introduzir as mutações K409D e K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

o) introduzir as mutações K409D e K370D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

p) introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações K409D e K360D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

q) introduzir as mutações K409D e K439D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

r) introduzir uma mutação K409E no segundo anticorpo ou

fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

s) introduzir uma mutação K409E no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

t) introduzir uma mutação K409D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

u) introduzir uma mutação K409D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

v) introduzir uma mutação K392E no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

w) introduzir uma mutação K392E no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

x) introduzir uma mutação K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

y) introduzir uma mutação K392D no segundo anticorpo ou

fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

z) introduzir as mutações K409D e K360D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

aa) introduzir as mutações K409D e K370D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ab) introduzir as mutações K409D e K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K, E356K e E357K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ac) introduzir as mutações K409D e K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ad) introduzir as mutações K409D e K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ae) introduzir as mutações K409D e K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

af) introduzir as mutações K409D e K370D no segundo anticorpo

ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ag) introduzir uma mutação D399K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações K409D e K360D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

ah) introduzir as mutações K409D e K439D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

261. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 238 a 251, em que a sequência de aminoácidos do primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo e a sequência de aminoácidos do segundo anticorpo ou fragmento do mesmo são produzidas por:

a) introduzir uma mutação K409E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir uma mutação K409E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir uma mutação K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir uma mutação K409D na sequência de aminoácidos da

SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir uma mutação K392E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

f) introduzir uma mutação K392E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

g) introduzir uma mutação K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

h) introduzir uma mutação K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

i) introduzir as mutações K409D e K360D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

j) introduzir as mutações K409D e K370D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de

Kabat;

k) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K, E356K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

l) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

m) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

n) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

o) introduzir as mutações K409D e K370D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

p) introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações K409D e K360D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de

acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

q) introduzir as mutações K409D e K439D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

r) introduzir uma mutação K409E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

s) introduzir uma mutação K409E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

t) introduzir uma mutação K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

u) introduzir uma mutação K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

v) introduzir uma mutação K392E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

w) introduzir uma mutação K392E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

x) introduzir uma mutação K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

y) introduzir uma mutação K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

z) introduzir as mutações K409D e K360D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

aa) introduzir as mutações K409D e K370D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ab) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K, E356K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ac) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente,

numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ad) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ae) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

af) introduzir as mutações K409D e K370D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ag) introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações K409D e K360D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

ah) introduzir as mutações K409D e K439D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

262. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 219 a 261, em que o primeiro ligante compreende um primeiro peptídeo clivável; e/ou em que o segundo ligante compreende um segundo peptídeo clivável;

263. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 219 a 262, em que o primeiro ligante compreende um primeiro domínio espaçador N-terminal e/ou um primeiro domínio espaçador C-terminal;

264. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 263, em que o primeiro ligante compreende:

a) o primeiro domínio espaçador N-terminal, o primeiro peptídeo clivável e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

b) o primeiro domínio espaçador N-terminal e o primeiro peptídeo clivável;

c) o primeiro domínio espaçador N-terminal e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

d) o primeiro peptídeo clivável e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

e) o primeiro domínio espaçador N-terminal; ou

f) o primeiro domínio espaçador C-terminal;

265. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 219 a 264, em que o segundo ligante compreende um segundo domínio espaçador N-terminal e/ou um segundo domínio espaçador C-terminal;

266. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 265, em que o segundo ligante compreende:

a) o segundo domínio espaçador N-terminal, o segundo peptídeo clivável, e o segundo domínio espaçador C-terminal;

b) o segundo domínio espaçador N-terminal e o segundo peptídeo clivável;

c) o segundo domínio espaçador N-terminal e o segundo domínio espaçador C-terminal;

d) o segundo peptídeo clivável e o segundo domínio espaçador C-terminal;

e) o segundo domínio espaçador N-terminal; ou

f) o segundo domínio espaçador C-terminal;

267. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 262 a 266, em que o primeiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555; e/ou em que o segundo peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420 -491, 494-501, 504-535 e 538-555;

268. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 263 a 267, em que o primeiro domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799 e/ou o primeiro domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

269. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 262 a 266, em que o primeiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242;

270. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 269, em que a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494- 501, 504-535 e 538-555 compreende um terminal N e um terminal C, e a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 é

ligada ao N-terminal ou ao C-terminal da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

271. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 265 a 270, em que o segundo domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799 e/ou o segundo domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

272. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 262 a 271, em que o segundo peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242;

273. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 272, em que a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494- 501, 504-535 e 538-555 compreende um terminal N e um terminal C, e a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 é ligada ao N-terminal ou ao C-terminal da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

274. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 218 a 273, em que o primeiro ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725,

727, 762-771, 794 e 797-812 e/ou o segundo ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812;

275. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 219 a 274, em que o terceiro ligante compreende um peptídeo clivável;

276. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 219 a 275, em que o terceiro ligante compreende um terceiro domínio espaçador N-terminal e/ou um terceiro domínio espaçador C-terminal;

277. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 276, em que o terceiro ligante compreende:

a) o terceiro domínio espaçador N-terminal, o terceiro peptídeo clivável e o terceiro domínio espaçador C-terminal;

b) o terceiro domínio espaçador N-terminal e o terceiro peptídeo clivável;

c) o terceiro domínio espaçador N-terminal e o terceiro domínio espaçador C-terminal;

d) o terceiro peptídeo clivável e o terceiro domínio espaçador C-terminal;

e) o terceiro domínio espaçador N-terminal; ou

f) o terceiro domínio espaçador C-terminal;

278. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 275 a 277, em que o terceiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555; e/ou em que o terceiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs:

96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420 -491, 494-501, 504-535 e 538-555;

279. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 276 a 278, em que o terceiro domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799 e/ou o terceiro domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

280. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 275 a 279, em que o terceiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242;

281. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 280, em que a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494- 501, 504-535 e 538-555 compreende um terminal N e um terminal C, e a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 é ligada ao N-terminal ou ao C-terminal da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

282. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 219 a 281, em que o terceiro ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812 e/ou o terceiro ligante compreende uma sequência

de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812;

283. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 254 a 282, em que o quarto ligante compreende um quarto domínio espaçador N-terminal e/ou um quarto domínio espaçador C-terminal;

284. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 283, em que o quarto domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799 e/ou o quarto domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

285. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 262 a 284, em que o primeiro peptídeo clivável, o segundo peptídeo clivável e/ou o terceiro peptídeo clivável é um substrato para uma protease que é colocalizada em uma região ou um tecido que expressa um receptor de citocina;

286. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 285, em que o receptor de citocina é um receptor de citocina IL-2 ou um receptor de citocina IL-15;

287. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 262 a 286, em que o primeiro peptídeo clivável, o segundo peptídeo clivável e/ou o terceiro peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em: ABHD12, ADAM12, ABHD12B, ABHD13, ABHD17A, ADAM19, ADAM20, ADAM21, ADAM28, ADAM30, ADAM33, ADAM8, ABHD17A, ADAMDEC1, ADAMTS1, ADAMTS10, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS14, ADAMTS15, ADAMTS16, ADAMTS17,

ADAMTS18, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTS20, ADAMTS3, ADAMTS4, ABHD17B, ADAMTS5, ADAMTS6, ADAMTS7, ADAMTS8, ADAMTS9, ADAMTSL1, ADAMTSL2, ADAMTSL3, ABHD17C, ADAMTSL5, ASTL, BMP1, CELA1, CELA2A, CELA2B, CELA3A, CELA3B, ADAM10, ADAM15, ADAM17, ADAM9, ADAMTS4, CTSE, CTSF, ADAMTSL4, CMA1, CTRB1, CTRC, CTSO, CTRl, CTSA, CTSW, CTSB, CTSC, CTSD, ESP1, CTSG, CTSH, GZMA, GZMB, GZMH, CTSK, GZMM, CTSL, CTSS, CTSV, CTSZ, HTRA4, KLK10, KLK11, KLK13, KLK14, KLK2, KLK4, DPP4, KLK6, KLK7, KLKB1, ECE1, ECE2, ECEL1, MASP2, MEP1A, MEP1B, ELANE, FAP, GZMA, MMP11, GZMK, HGFAC, HPN, HTRA1, MMP11, MMP16, MMP17, MMP19, HTRA2, MMP20, MMP21, HTRA3, HTRA4, KEL, MMP23B, MMP24, MMP25, MMP26, MMP27, MMP28, KLK5, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, LGMN, LNPEP, MASP1, PAPPA, PAPPA2, PCSK1, NAPSA, PCSK5, PCSK6, MME, MMP1, MMP10, PLAT, PLAU, PLG, PRSS1, PRSS12, PRSS2, PRSS21, PRSS3, PRSS33, PRSS4, PRSS55, PRSS57, MMP12, PRSS8, PRSS9, PRTN3, MMP13, MMP14, ST14, TMPRSS10, TMPRSS11A, TMPRSS11D, TMPRSS11E, TMPRSS11F, TMPRSS12, TMPRSS13, MMP15, TMPRSS15, MMP2, TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4, TMPRSS5, TMPRSS6, TMPRSS7, TMPRSS9, NRDC, OVCH1, PAMR1, PCSK3, PHEX, TINAG, TPSAB1, TPSD1 e TPSG1;

288. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 218 a 287, em que o primeiro domínio de extensão de meia-vida e/ou o segundo domínio de extensão de meia-vida é conjugado a um agente;

289. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 288, em que o agente é um inibidor da polimerização da tubulina, um agente de dano ao DNA ou um inibidor da síntese de DNA;

290. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 289, em que o agente é um maitansinoide, uma auristatina, um dímero de pirrolobenzodiazepina (PBD), uma caliqueamicina, uma duocarmicina, um

dímero de indo-linobenzodiazepina ou derivado de exatecano Dxd;

291. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 288, em que o agente é um imunoestimulante;

292. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 291, em que o imunoestimulante é um agonista estimulador dos genes do interferon (STING) ou um agonista do receptor toll-like (TLR);

293. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 292, em que o agonista de STING é um dinucleotídeo cíclico (CDN);

294. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 293, em que o CDN é selecionado do grupo que consiste em cGAMP, c-di-AMP, c-di-GMP, cAIMP, c-di-IMP, 4- (2-cloro-6- fluorobenzil) -N- (furan-2-ilmetil) -3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo [b] [1,4] tiazina-6-carboxamida;

295. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 292, em que o agonista de TLR é um agonista de um TLR selecionado do grupo que consiste em TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 e TLR10;

296. Um ácido nucleico que codifica a citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 295 e 320 a 409;

297. Um vetor que compreende o ácido nucleico, de acordo com a modalidade 296;

298. O vetor, de acordo com a modalidade 297, que é um vetor de expressão;

299. Uma célula hospedeira que compreende o ácido nucleico, de acordo com a modalidade 296;

300. Um método para produzir uma citocina mascarada que compreende cultivar a célula hospedeira, de acordo com a modalidade 299, sob uma condição que produz a citocina mascarada;

301. O método, de acordo com a modalidade 300, que compreende

ainda a recuperação da citocina mascarada produzida pela célula hospedeira;

302. Uma citocina mascarada produzida pelo método, de acordo com a modalidade 300 ou modalidade 301;

303. Uma composição que compreende a citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 295 e 320 a 409;

304. Uma composição que compreende a citocina mascarada, de acordo com a modalidade 302;

305. A composição, de acordo com a modalidade 303 ou modalidade 304, que compreende ainda um agente anti-inflamatório ou um agente anticâncer;

306. A composição, de acordo com a modalidade 305, em que o agente anticâncer é selecionado do grupo que consiste em um inibidor de PD-1, um inibidor de EGFR, um inibidor de HER2, um inibidor de VEGFR, um inibidor de CTLA-4, um inibidor de BTLA, um inibidor de B7H4, um inibidor de B7H3, um inibidor de CSFIR, um inibidor de HVEM, um inibidor de CD27, um inibidor de KIR, um inibidor de NKG2A, um agonista de NKG2D, um inibidor de TWEAK, um inibidor de ALK, um anticorpo de direcionamento de CD52, um anticorpo de direcionamento de CCR4, um inibidor de PD-L1, um inibidor de KIT, um inibidor de PDGFR, um inibidor de BAFF, um inibidor de HDAC, um inibidor de ligante VEGF, uma molécula de direcionamento de CD19, uma molécula de direcionamento de FOLR1, uma molécula de direcionamento de DLL3, uma molécula de direcionamento de DKK1, uma molécula de direcionamento de MUC1, uma molécula de direcionamento de MUC16, uma molécula de direcionamento de PSMA, uma molécula de direcionamento de MSLN, uma molécula de direcionamento de NY-ES0-1, uma molécula de direcionamento de B7H3, uma molécula de direcionamento de B7H4, uma molécula de direcionamento de BCMA, uma molécula de direcionamento de CD29, uma molécula de direcionamento de CD151, uma molécula de direcionamento de

CD123, uma molécula de direcionamento de CD33, uma molécula de direcionamento de CD37, uma molécula de direcionamento de CDH19, uma molécula de direcionamento de CEA, uma molécula de direcionamento de Claudin 18,2, uma molécula de direcionamento de CLEC12A, uma molécula de direcionamento de EGFRVIII, uma molécula de direcionamento de EPCAM, uma molécula de direcionamento de EPHA2, uma molécula de direcionamento de FCRH5, uma molécula de direcionamento de FLT3, uma molécula de direcionamento de GD2, uma molécula de direcionamento de glipicano 3, uma molécula de direcionamento de gpA33, uma molécula de direcionamento de GPRC5D, uma molécula de direcionamento de IL-23R, uma molécula de direcionamento de IL-1RAP, uma molécula de direcionamento de MCSP, uma molécula de direcionamento de RON, uma molécula de direcionamento de ROR1, uma molécula de direcionamento de STEAP2, uma molécula de direcionamento de TfR, uma molécula de direcionamento de CD166, uma molécula de direcionamento de TPBG, uma molécula de direcionamento de TROP2, um inibidor de proteassoma, um inibidor de ABL, um inibidor de CD30, um inibidor de FLT3, um inibidor de MET, um inibidor de RET, um inibidor de IL-1β, um inibidor de MEK, um inibidor de ROS1, um inibidor de BRAF, um inibidor de CD38, um inibidor de RANKL, um inibidor de B4GALNT1, um inibidor de SLAMF7, um inibidor de IDH2, um inibidor de mTOR, um anticorpo direcionamento CD20, um inibidor de BTK, um inibidor de PI3K, um inibidor de FLT3, um inibidor de PARP, um inibidor de CDK4, um inibidor de CDK6, um inibidor de FGFR, um inibidor de RAF, um inibidor de JAK1, um inibidor de JAK2, um inibidor de JAK3, um inibidor de IL-6, um inibidor de IL-17, um inibidor suavizado, um inibidor de IL-6R, um inibidor de BCL2, um inibidor de PTCH, um inibidor de PIGF, um inibidor de TGFB, um agonista de CD28, um agonista de CD3, um agonista de CD40, um agonista de GITR, um agonista de OX40, um agonista de VISTA, um agonista de CD137, um inibidor de LAG3, um inibidor de

TIM3, um inibidor de TIGIT e um inibidor de IL-2R;

307. A composição, de acordo com a modalidade 305, em que o agente anti-inflamatório é um inibidor da ciclo-oxigenase (COX) ou um inibidor de NF-κB;

308. A composição de acordo com a modalidade 307, em que o inibidor COX é um inibidor COX-1 e/ou COX-2;

309. A composição, de acordo com a modalidade 307 ou modalidade 308, em que o inibidor de COX é selecionado do grupo que consiste em SC-560, FR122047, P6, mofezolac, TFAP, flurbiprofen, cetoprofeno, celecoxibe, rofecoxibe, meloxicam, piroxicam, deracoxibe, parecoxibe, valdecoxibe, etoricoxibe, um derivado de cromeno, um derivado de cromano, N-(2-ciclo-hexiloxinitrofenil)metanossulfonamida, parecoxibe, lumiracoxibe, RS 57067, T-614, BMS-347070, JTE-522, S-2474, SVT- 2016, CT-3, ABT-963, SC-58125, nimesulida, flosulida, NS-398, L- 745337, RWJ-63556, L-784512, darbufelona, CS-502, LAS-34475, LAS- 34555, S-33516, diclofenaco, ácido mefenâmico, SD-8381, ibuprofeno, naproxeno, cetorolac, indometacina, aspirina, naproxeno, tolmetina, piroxicam e meclofenamato;

310. A composição, de acordo com a modalidade 307, em que o inibidor de NF-κB é selecionado do grupo que consiste em um complexo inibidor de IKK, um inibidor de degradação de IκB, um inibidor de translocação nuclear de NF-κB, um inibidor de acetilação de p65, um inibidor de ligação de DNA de NF-κB, um inibidor de transativação de NF-κB e um inibidor de indução de p53;

311. A composição, de acordo com a modalidade 307 ou modalidade 308, em que o inibidor de NF-κB é selecionado do grupo que consiste em TPCA-1, Inibidor de Ativação de NF-κB VI (BOT-64), BMS-345541, amlexanox, SC-514 (GK-01140), IMD-0354, IKK-16, BAY-11-7082, MG-115, MG-132, lactacistina, epoxomicina, partenolida, carfilzomibe, MLN-4924 (pevonedistat), JSH-23 rolipram, ácido gálico, ácido anacárdico, GYY-4137, p-

XSC, CV-3988, prostaglandina E2 (PGE2), LY-294002, wortmanina, mesalamina, quinacrina e flavopiridol;

312. Uma composição farmacêutica que compreende a citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 295 e 320 a 409, e um carreador farmaceuticamente aceitável;

313. Uma composição farmacêutica que compreende a citocina mascarada, de acordo com a modalidade 302, e um carreador farmaceuticamente aceitável;

314. Um kit que compreende a citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 295 e 320 a 409, ou a composição de acordo com qualquer uma das modalidades 303 a 311, ou a composição farmacêutica, de acordo com a modalidade 312 ou 313;

315. Um método de tratamento ou prevenção de uma doença neoplásica em um indivíduo, sendo que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz da citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 295 e 320 a 409, ou a composição de acordo com qualquer uma das modalidades 303 a 311;

316. O método, de acordo com a modalidade 315, em que a doença neoplásica é câncer;

317. O método, de acordo com a modalidade 316, em que o câncer é leucemia, linfoma, câncer de cabeça e pescoço, câncer colorretal, câncer de próstata, câncer pancreático, melanoma, câncer de mama, neuroblastoma, câncer de pulmão, câncer de ovário, osteossarcoma, câncer de bexiga, câncer cervical, câncer de fígado, câncer de rim, câncer de pele ou câncer testicular;

318. Um método de tratamento ou prevenção de uma doença inflamatória ou autoimune em um indivíduo, sendo que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz da citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 295 e 320 a 409, ou a

composição, de acordo com qualquer uma das modalidades 303 a 311;

319. O método, de acordo com a modalidade 318, em que a doença inflamatória ou autoimune é selecionada do grupo que consiste em aterosclerose, obesidade, doença inflamatória intestinal (IBD), artrite reumatoide, encefalite alérgica, psoríase, doença cutânea atópica, osteoporose, peritonite, hepatite, lúpus, doença celíaca, síndrome de Sjogren, polimialgia reumática, esclerose múltipla (MS), espondilite anquilosante diabetes mellitus tipo 1, alopecia areata, vasculite e arterite temporal, doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD), asma, COPD, uma doença autoimune paraneoplásica, inflamação da cartilagem, artrite juvenil, artrite reumatoide juvenil, artrite reumatoide juvenil pauciarticular, artrite reumatoide juvenil poliarticular, artrite reumatoide juvenil de início sistêmico, espondilite anquilosante juvenil, artrite enteropática juvenil, artrite reativa juvenil, Síndrome de Reiter juvenil, Síndrome SEA (Soronegatividade, Entesopatia, Síndrome de Artropatia), dermatomiosite juvenil, artrite psoriática juvenil, Escleroderma juvenil, lúpus eritematoso sistêmico juvenil, vasculite juvenil, artrite reumatoide pauciarticular, artrite reumatoide de início sistêmico, artrite enteropática, artrite reativa, Síndrome de Reiter, dermatomiosite, artrite psoriática, Escleroderma, vasculite, miolite, polimiolite, dermatomiolite, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, arterite, polomialgia reumática, sarcoidose, esclerose, esclerose biliar primária, colangite esclerosante, psoríase, psoríase em placas, psoríase gutata, psoríase inversa, psoríase pustular, psoríase eritrodérmica, dermatite, dermatite atópica, aterosclerose, doença de Still, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), miastenia grave, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença celíaca, rinossinusite, rinossinusite com pólipos, esofagite eosinofílica, bronquite eosinofílica, doença de Guillain-Barré, tireoidite (por exemplo, doença de Graves), doença de Addison, fenômeno de Raynaud, hepatite autoimune, rejeição de transplante, dano renal, vasculite induzida por hepatite C ou perda espontânea de gravidez;

320. Uma citocina mascarada que compreende:

a) um primeiro domínio de extensão de meia-vida compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155 e um segundo domínio de extensão de meia-vida compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156;

b) uma porção química de mascaramento que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261; e

c) uma citocina ou fragmento funcional da mesma que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3,

em que a porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida,

em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida, e

em que o primeiro domínio de extensão de meia vida e o segundo domínio de meia vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro domínio e segundo domínios de extensão de meia vida;

321. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 320, em que a porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida por meio de um primeiro ligante, e em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um segundo ligante;

322. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 321, em que o primeiro ligante compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28;

323. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 321 ou modalidade 322, em que o segundo ligante compreende um peptídeo clivável que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 264;

324. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das

modalidades 321 a 323, em que o segundo ligante compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 811;

325 A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 320 a 324, em que a citocina mascarada compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266;

326. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 320 a 325, em que a citocina mascarada compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267;

327. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 320 a 326, em que a citocina mascarada, compreende a sequência de aminoácidos das SEQ ID NOs: 266 e 267;

328. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 1, em que a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 585-597, 602, 610-614, 627-636, 642 e 643;

329. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 70, em que a citocina mascarada compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 567 e 598-601;

330. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 149, em que a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das: SEQ ID NOs: 562 e 563; ou SEQ ID NOs: 608 e 603; ou SEQ ID NOs: 604 e 603; ou SEQ ID NOs: 605 e 603; ou SEQ ID NOs: 606 e 603; ou SEQ ID NOs: 615 e 617; ou SEQ ID NOs: 266 e 267; ou SEQ ID NOs: 618 e 620; ou SEQ ID NOs: 621 e 623; ou SEQ ID NOs: 624 e 626; ou SEQ ID NOs: 608 e 267; ou SEQ ID NOs: 663 e 664; ou SEQ ID NOs: 665 e 666; ou SEQ ID NOs: 667 e 267; ou SEQ ID NOs: 669 e 267; ou SEQ ID NOs: 670 e 671; ou SEQ ID NOs: 670 e 671; ou SEQ ID NOs: 672 e 267; ou SEQ ID NOs: 673 e 267; ou SEQ ID NOs: 674 e 267; ou SEQ ID NOs: 675 e 267; ou SEQ ID NOs: 676 e 267; ou SEQ ID NOs: 677 e

267; ou SEQ ID NOs: 678 e 267; ou SEQ ID NOs: 679 e 267; ou SEQ ID NOs: 680 e 267; ou SEQ ID NOs: 681 e 267; ou SEQ ID NOs: 682 e 267; ou SEQ ID NOs: 683 e 267; ou SEQ ID NOs: 684 e 267; ou SEQ ID NOs: 685 e 267; ou SEQ ID NOs: 686 e 267; SEQ ID NOs: 687 e 267; ou SEQ ID NOs: 688 e 267; ou SEQ ID NOs: 689 e 267; ou SEQ ID NOs: 690 e 267; ou SEQ ID NOs: 692 e 267; ou SEQ ID NOs: 693 e 267; ou SEQ ID NOs: 694 e 267; ou SEQ ID NOs: 695 e 267; ou SEQ ID NOs: 696 e 267; ou SEQ ID NOs: 697 e 267; ou SEQ ID NOs: 698 e 267; ou SEQ ID NOs: 699 e 267; ou SEQ ID NOs: 700 e 267; ou SEQ ID NOs: 701 e 267; ou SEQ ID NOs: 702 e 267; ou SEQ ID NOs: 703 e 267; ou SEQ ID NOs: 704 e 267; ou SEQ ID NOs: 705 e 267; ou SEQ ID NOs: 706 e 267; ou SEQ ID NOs: 707 e 267; ou SEQ ID NOs: 708 e 267; ou SEQ ID NOs: 709 e 267; ou SEQ ID NOs: 710 e 267; ou SEQ ID NOs: 711 e 267; ou SEQ ID NOs: 712 e 667; ou SEQ ID NOs: 713 e 267; ou SEQ ID NOs: 714 e 267; ou SEQ ID NOs: 716 e 699; ou SEQ ID NOs: 717 e 267; ou SEQ ID NOs: 718 e 267; ou SEQ ID NOs: 719 e 267; ou SEQ ID NOs: 720 e 267; ou SEQ ID NOs: 722 e 267; ou SEQ ID NOs: 723 e 267; ou SEQ ID NOs: 720 e 267; ou SEQ ID NOs: 728 e 267; ou SEQ ID NOs: 729 e 267; ou SEQ ID NOs: 730 e 267; ou SEQ ID NOs: 731 e 267; ou SEQ ID NOs: 732 e 267; ou SEQ ID NOs: 733 e 267; ou SEQ ID NOs: 734 e 267; ou SEQ ID NOs: 735 e 267; ou SEQ ID NOs: 736 e 267; ou SEQ ID NOs: 737 e 267; ou SEQ ID NOs: 738 e 267; ou SEQ ID NOs: 739 e 267; ou SEQ ID NOs: 740 e 267; ou SEQ ID NOs: 741 e 267; ou SEQ ID NOs: 742 e 267; ou SEQ ID NOs: 743 e 267; ou SEQ ID NOs: 744 e 267; ou SEQ ID NOs: 745 e 267; ou SEQ ID NOs: 746 e 267; ou SEQ ID NOs: 674 e 828; ou SEQ ID NOs: 674 e 829; ou SEQ ID NOs: 726 e 830; ou SEQ ID NOs: 726 e 829; ou SEQ ID NOs: 747 e 671; ou SEQ ID NOs: 715 e 267; ou SEQ ID NOs: 715 e 671; ou SEQ ID NOs: 748 e 671; ou SEQ ID NOs: 749 e 671; ou SEQ ID NOs: 750 e 671; ou SEQ ID NOs: 751 e 671; ou SEQ ID NOs: 752 e 671; ou SEQ ID NOs: 753 e 671; ou SEQ ID NOs: 754 e 671; ou SEQ ID NOs: 758 e 671; ou

SEQ ID NOs: 759 e 671; ou SEQ ID NOs: 760 e 671; ou SEQ ID NOs: 761 e 671;

331. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 218, em que a citocina mascarada compreende as sequências de aminoácidos das: SEQ ID NOs: 755 e 616; ou SEQ ID NOs: 756 e 616; ou SEQ ID NOs: 757 e 616;

332. Citocina mascarada que compreende:

a) um primeiro domínio de extensão de meia vida e um segundo domínio de extensão de meia vida;

b) uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento; e

c) um fragmento de citocina ou funcional do mesmo,

em que a primeira porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia vida,

em que a segunda porção química de mascaramento é ligada à primeira porção química de mascaramento,

em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida, e

em que o primeiro domínio de extensão de meia vida e o segundo domínio de meia vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro domínio e segundo domínios de extensão de meia vida;

333. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 332, em que:

a) a primeira porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia vida por meio de um primeiro ligante; e/ou

b) a segunda porção química de mascaramento é ligada à primeira porção química de mascaramento por meio de um segundo ligante;

334. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 332 ou 333, em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é ligada ao segundo domínio de extensão de meia-vida por meio de um terceiro ligante;

335. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 332 a 334, em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo;

336. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 335, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 230, 243-251, 260, 775-792 e 813-822;

337. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 335, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo que reduz a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para CD25 (IL-2Rα);

338. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 337, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: R38A, F42A, F42K, F42E, K43A, Y45A, Y45N, Y45R, E62A, E62R, E62S e L72G;

339. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 335, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo que aumenta a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rβ ou IL-2Rγ;

340. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 339, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: H16I, L18C, D20A, D20L, D20F, N29L,

L80F, R81D, L85V, I86V e I92F;

341. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 337 ou modalidade 338, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se ainda uma ou mais substituições de aminoácidos que aumentam a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rβ ou IL-2Rγ;

342. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 341, em que uma ou mais substituições de aminoácidos que aumentam a afinidade do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo para IL-2Rβ ou IL-2Rγ são selecionadas do grupo que consiste em H16I, L18C, D20A, D20L, D20F, N29L, L80F, R81D, L85V, I86V e I92F;

343. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 335, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos do polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo que estabilizam o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo;

344. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 343, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se uma das seguintes substituições de aminoácidos em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-8, 160, 243-251, 260, 775-792 e 813-822: C125S, C125A e C125G;

345. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 337-342, em que a sequência de aminoácidos é produzida introduzindo-se ainda uma ou mais substituições de aminoácidos que estabilizam o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo;

346. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 345, em que a uma ou mais substituições de aminoácidos que estabilizam o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo é a substituição de aminoácidos C125S, C125A ou C125G;

347. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 335 a 346, em que a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 9, 10, 161-165, 187-218, 221-229, 231, 261, 826 e 827 e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 9, 10, 161-165, 187-218, 221-229, 231, 261, 826 e 827 e em que a sequência de aminoácidos da primeira porção química de mascaramento e da segunda porção química de mascaramento são diferentes;

348. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 335 a 347, em que:

a) a primeira porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 187-218, 221-226, 261, 826 e 827; ou

b) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 187-218, 221-226, 261, 826 e 827, e a segunda porção química de mascaramento compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou 231;

349. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 332 a 334, em que a citocina ou fragmento funcional da mesma é um polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo;

350. Citocina mascarada, de acordo com a modalidade 349, em que o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 167;

351. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 349 ou

modalidade 350, em que:

a) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 261, 826 e 827;

b) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 261, 826 e 827, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825;

c) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825: R24A, R26A, K34A, S40A, L42A e P67A, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 261, 826 e 827; ou

d) a primeira porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161-165, 219-229, 261, 826 e 827, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais das seguintes substituições de aminoácidos na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 232-234 e 823-825: R24A, R26A, K34A, S40A, L42A e P67A;

352. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 332 a 351, em que o primeiro domínio de extensão de meia-vida é um primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de

extensão de meia-vida é um segundo anticorpo ou fragmento do mesmo;

353. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 352, em que:

a) o primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo compreende um primeiro polipeptídeo de cadeia pesada, e o segundo anticorpo ou fragmento do mesmo compreende um segundo polipeptídeo de cadeia leve; ou

b) o primeiro anticorpo pode compreender um polipeptídeo de cadeia pesada, ou fragmento deste, e um polipeptídeo de cadeia leve, ou fragmento deste;

354. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 353, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada ou o segundo polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que alteram a função efetora;

355. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 354, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada ou o segundo polipeptídeo de cadeia pesada:

a) é um isotipo IgG1 e compreende a substituição (ou substituições) amino:

i) N297A, N297G ou N297Q;

ii) L234A e L235A;

iii) C220S, C226S, C229S e P238S;

iv) C226S, C229S, E233P, L234V e L235A;

v) L234F, L235E e P331S;

vi) S267E e L328F;

vii) D265A;

viii) L234A, L235A e P329G;

b) é um isotipo IgG2 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) V234A e G237A;

ii) H268Q, V309L, A330S e A331S; ou

iii) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S e P331S; ou

e) é um isotipo IgG4 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) L235A, G237A e E318A;

ii) S228P, L234A e L235A;

iii) H268Q, V309L, A330S e P331S; ou

iv) S228P e L235A, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

356. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 353, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada ou o segundo polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que intensificam a função efetora;

357. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 356, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada ou o segundo polipeptídeo de cadeia pesada é um polipeptídeo de cadeia pesada de IgG1 e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

a) S298A, E333A e K334A;

b) S239D e I332E;

c) S239D, A330L e I332E;

d) P247I e A339D ou A339Q;

e) D280H e K290S;

f) D280H, K290S, e S298D ou S298V;

g) F243L, R292P e Y300L;

h) F243L, R292P, Y300L e P396L;

i) F243L, R292P, Y300L, V305I e P396L;

j) G236A, S239D e I332E;

k) K326A e E333A;

l) K326W e E333S;

m) K290E, S298G e T299A;

n) K290E, S298G, T299A e K326E;

o) K290N, S298G e T299A;

p) K290N, S298G, T299A e K326E;

q) K334V;

r) L235S, S239D e K334V;

s) K334V e Q331M, S239D, F243V, E294L ou S298T;

t) E233L, Q311M e K334V;

u) L234I, Q311M e K334V;

v) K334V e S298T, A330M ou A330F;

w) K334V, Q311M, e A330M ou A330F;

x) K334V, S298T, e A330M ou A330F;

y) K334V, S239D, e A330M ou S298T;

z) L234Y, Y296W, e K290Y, F243V ou E294L;

aa) Y296W e L234Y ou K290Y;

ab) S239D, A330S e I332E,

ac) V264I;

ad) F243L e V264I;

ae) L328M;

af) I332E;

ag) L328M e I332E;

ah) V264I e I332E;

ai) S239E e I332E;

aj) S239Q e I332E;

ak) S239E;

al) A330Y;

am) I332D;

an) L328I e I332E;

ao) L328Q e I332E;

ap) V264T;

aq) V240I;

ar) V266I;

as) S239D;

at) S239D e I332D;

au) S239D e I332N;

av) S239D e I332Q;

aw) S239E e I332D;

ax) S239E e I332N;

ay) S239E e I332Q;

az) S239N e I332D;

ba) S239N e I332E;

bb) S239Q e I332D;

bc) A330Y e I332E;

bd) V264I, A330Y, e I332E;

be) A330L e I332E;

bf) V264I, A330L, e I332E;

bg) L234E, L234Y, ou L234I;

bh) L235D, L235S, L235Y, ou L235I;

bi) S239T;

bj) V240M;

bk) V264Y;

bl) A330I;

bm) N325T;

bn) I332E e L328D, L328V, L328T ou L328I;

bo) V264I, I332E, e S239E ou S239Q;

bp) S239E, V264I, A330Y, e I332E;

bq) A330Y, I332E, e S239D ou S239N;

br) A330L, I332E, e S239D ou S239N;

bs) V264I, S298A, e I332E;

bt) S298A, I332E, e S239D ou S239N;

bu) S239D, V264I e I332E;

bv) S239D, V264I, S298A e I332E;

bw) S239D, V264I, A330L e I332E;

bx) S239D, I332E e A330I;

by) P230A;

bz) P230A, E233D e I332E;

ca) E272Y;

cb) K274T, K274E, K274R, K274L ou K274Y;

cd) F275W;

ce) N276L;

cf) Y278T;

cg) V302I;

ch) E318R;

ci) S324D, S324I ou S324V;

cj) K326I ou K326T;

ck) T335D, T335R, ou T335Y;

cl) V240I e V266I;

cm) S239D, A330Y, I332E e L234I;

cn) S239D, A330Y, I332E e L235D;

co) S239D, A330Y, I332E e V240I;

cp) S239D, A330Y, I332E e V264T; ou

cq) S239D, A330Y, I332E e K326E ou K326T, numeradas de

acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

358. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 353, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 158, 168 e 169, e o segundo polipeptídeo de cadeia pesada compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 158, 168 e 169;

359. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 353, em que o primeiro polipeptídeo de cadeia leve compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157 ou 170, e o segundo polipeptídeo de cadeia leve compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157 ou 170;

360. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 352, em que o primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo é um primeiro domínio cristalizável do fragmento (domínio Fc) ou fragmento do mesmo, e o segundo anticorpo ou fragmento do mesmo é um segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo;

361. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 360, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo e/ou o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que alteram a função efetora;

362. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 361, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo e/ou o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo:

a) é um domínio Fc de IgG1 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) amino:

i) N297A, N297G ou N297Q;

ii) L234A e L235A;

iii) C220S, C226S, C229S e P238S;

iv) C226S, C229S, E233P, L234V e L235A;

v) L234F, L235E e P331S;

vi) S267E e L328F;

vii) D265A;

viii) L234A, L235A e P329G;

b) é um domínio Fc de IgG2 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) V234A e G237A;

ii) H268Q, V309L, A330S e A331S; ou

iii) V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S e P331S; ou

e) é um domínio Fc de IgG4 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácidos:

i) L235A, G237A e E318A;

ii) S228P, L234A e L235A;

iii) H268Q, V309L, A330S e P331S; ou

iv) S228P e L235A, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

363. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 361, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo e/ou o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende uma ou mais substituições de aminoácidos que intensificam a função efetora;

364. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 363, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo e/ou o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo é um domínio Fc de IgG1 ou fragmento do mesmo e compreende a substituição (ou substituições) de aminoácido:

a) S298A, E333A e K334A;

b) S239D e I332E;

c) S239D, A330L e I332E;

d) P247I e A339D ou A339Q;

e) D280H e K290S;

f) D280H, K290S, e S298D ou S298V;

g) F243L, R292P e Y300L;

h) F243L, R292P, Y300L e P396L;

i) F243L, R292P, Y300L, V305I e P396L;

j) G236A, S239D e I332E;

k) K326A e E333A;

l) K326W e E333S;

m) K290E, S298G e T299A;

n) K290E, S298G, T299A e K326E;

o) K290N, S298G e T299A;

p) K290N, S298G, T299A e K326E;

q) K334V;

r) L235S, S239D e K334V;

s) K334V e Q331M, S239D, F243V, E294L ou S298T;

t) E233L, Q311M e K334V;

u) L234I, Q311M e K334V;

v) K334V e S298T, A330M ou A330F;

w) K334V, Q311M, e A330M ou A330F;

x) K334V, S298T, e A330M ou A330F;

y) K334V, S239D, e A330M ou S298T;

z) L234Y, Y296W, e K290Y, F243V ou E294L;

aa) Y296W e L234Y ou K290Y;

ab) S239D, A330S e I332E,

ac) V264I;

ad) F243L e V264I;

ae) L328M;

af) I332E;

ag) L328M e I332E;

ah) V264I e I332E;

ai) S239E e I332E;

aj) S239Q e I332E;

ak) S239E;

al) A330Y;

am) I332D;

an) L328I e I332E;

ao) L328Q e I332E;

ap) V264T;

aq) V240I;

ar) V266I;

as) S239D;

at) S239D e I332D;

au) S239D e I332N;

av) S239D e I332Q;

aw) S239E e I332D;

ax) S239E e I332N;

ay) S239E e I332Q;

az) S239N e I332D;

ba) S239N e I332E;

bb) S239Q e I332D;

bc) A330Y e I332E;

bd) V264I, A330Y, e I332E;

be) A330L e I332E;

bf) V264I, A330L, e I332E;

bg) L234E, L234Y, ou L234I;

bh) L235D, L235S, L235Y, ou L235I;

bi) S239T;

bj) V240M;

bk) V264Y;

bl) A330I;

bm) N325T;

bn) I332E e L328D, L328V, L328T ou L328I;

bo) V264I, I332E, e S239E ou S239Q;

bp) S239E, V264I, A330Y, e I332E;

bq) A330Y, I332E, e S239D ou S239N;

br) A330L, I332E, e S239D ou S239N;

bs) V264I, S298A, e I332E;

bt) S298A, I332E, e S239D ou S239N;

bu) S239D, V264I e I332E;

bv) S239D, V264I, S298A e I332E;

bw) S239D, V264I, A330L e I332E;

bx) S239D, I332E e A330I;

by) P230A;

bz) P230A, E233D e I332E;

ca) E272Y;

cb) K274T, K274E, K274R, K274L ou K274Y;

cd) F275W;

ce) N276L;

cf) Y278T;

cg) V302I;

ch) E318R;

ci) S324D, S324I ou S324V;

cj) K326I ou K326T;

ck) T335D, T335R, ou T335Y;

cl) V240I e V266I;

cm) S239D, A330Y, I332E e L234I;

cn) S239D, A330Y, I332E e L235D;

co) S239D, A330Y, I332E e V240I;

cp) S239D, A330Y, I332E e V264T; ou

cq) S239D, A330Y, I332E e K326E ou K326T, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

365. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 360, em que:

a) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156;

b) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155;

c) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154;

d) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156;

e) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio Fc ou

fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265;

f) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616;

g) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155;

h) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 158;

i) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 158, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157;

j) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774;

k) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796;

l) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721, e o segundo domínio Fc ou

fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 619;

m) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 619, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721;

n) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772;

o) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721;

p) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 622;

q) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 622, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793;

r) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773;

s) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773, e o segundo domínio Fc ou

fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793;

t) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625;

u) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796;

v) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156;

w) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625; ou

x) o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625, e o segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796;

366. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 332 a 351, em que o primeiro domínio de extensão de meia-vida é um primeiro scFv ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de extensão de meia-vida é um segundo scFv ou fragmento do mesmo;

367. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 332 a 351, em que o primeiro domínio de extensão de meia-vida é

um primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de extensão de meia-vida é um segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo, e em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo é ligado ao segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo;

368. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 367, em que o primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo é ligado ao segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo por meio de um quarto ligante;

369. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 232 a 351, em que:

a) o primeiro domínio de extensão de meia-vida é um scFv ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de extensão de meia-vida é um anticorpo ou fragmento do mesmo; ou

b) o primeiro domínio de extensão de meia-vida é um anticorpo ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de extensão de meia-vida é um scFv ou fragmento do mesmo;

370. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 352 a 365, em que as modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida compreendem:

a) introduzir as mutações S354C e T366W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações Y349C, T366S, L368A e Y407V no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir as mutações S354C e T366W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações Y349C, T366S, L368A e Y407V no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir as mutações K392D e K409D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no segundo

anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir as mutações K392D e K409D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K E356K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir as mutações S364H e F405A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações Y349T e T394F no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

f) introduzir as mutações S364H e F405A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações Y349T e T394F no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

371. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 352 a 365, em que a sequência de aminoácidos do primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo e a sequência de aminoácidos do segundo anticorpo ou fragmento do mesmo são produzidas por:

a) introduzir as mutações S354C e T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações Y349C, T366S, L368A e Y407V na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com para o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir as mutações S354C e T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações Y349C, T366S, L368A e Y407V na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com para o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir as mutações K392D e K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir as mutações K392D e K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir as mutações S364H e F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações Y349T e T394F na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

f) introduzir as mutações S364H e F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações Y349T e T394F na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

372. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 352 a 365, em que as modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida compreendem:

a) introduzir uma mutação Y407T no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366Y no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir uma mutação Y407A no primeiro anticorpo ou

fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir uma mutação F405A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T394W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir uma mutação F405W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T394S no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir uma mutação Y407T no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366Y no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

f) introduzir as mutações T366Y e F405A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T394W e Y407T no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

g) introduzir as mutações T366W e F405W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T394S e Y407A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

h) introduzir as mutações F405W e Y407A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T366W e T394S no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

i) introduzir uma mutação T366W no primeiro anticorpo ou

fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T366S, L368A e Y407V no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

j) introduzir uma mutação Y407T no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366Y no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

k) introduzir uma mutação Y407A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

l) introduzir uma mutação F405A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T394W no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

m) introduzir uma mutação F405W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T394S no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

n) introduzir uma mutação Y407T no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação T366Y no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

o) introduzir as mutações T366Y e F405A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T394W Y407T no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

p) introduzir as mutações T366W e F405W no segundo anticorpo

ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T394S Y407A no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

q) introduzir as mutações F405W e Y407A no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T366W e T394S no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

r) introduzir uma mutação T366W no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações T366S, L368A e Y407V no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

373. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 352 a 365, em que a sequência de aminoácidos do primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo e a sequência de aminoácidos do segundo anticorpo ou fragmento do mesmo são produzidas por:

a) introduzir uma mutação Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366Y na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir uma mutação Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir uma mutação F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T394W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir uma mutação F405W na sequência de aminoácidos da

SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T394S na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir uma mutação Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366Y na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

f) introduzir as mutações T366Y e F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T394W e Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

g) introduzir as mutações T366W e F405W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T394S e Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

h) introduzir as mutações F405W e Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T366W e T394S na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

i) introduzir uma mutação T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T366S, L368A e Y407V na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

j) introduzir uma mutação Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366Y na sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

k) introduzir uma mutação Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

l) introduzir uma mutação F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T394W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

m) introduzir uma mutação F405W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T394S na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

n) introduzir uma mutação Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação T366Y na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

o) introduzir as mutações T366Y e F405A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T394W e Y407T na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

p) introduzir as mutações T366W e F405W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T394S e Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

q) introduzir as mutações F405W e Y407A na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T366W e T394S na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

r) introduzir uma mutação T366W na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações T366S, L368A e Y407V na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

374. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 352 a 365, em que as modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida compreendem:

a) introduzir uma mutação K409E no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir uma mutação K409E no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir uma mutação K409D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir uma mutação K409D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir uma mutação K392E no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

f) introduzir uma mutação K392E no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

g) introduzir uma mutação K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

h) introduzir uma mutação K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

i) introduzir as mutações K409D e K360D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

j) introduzir as mutações K409D e K370D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

k) introduzir as mutações K409D e K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K, E356K e E357K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

l) introduzir as mutações K409D e K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

m) introduzir as mutações K409D e K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

n) introduzir as mutações K409D e K392D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

o) introduzir as mutações K409D e K370D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

p) introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações K409D e K360D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

q) introduzir as mutações K409D e K439D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

r) introduzir uma mutação K409E no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

s) introduzir uma mutação K409E no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

t) introduzir uma mutação K409D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

u) introduzir uma mutação K409D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

v) introduzir uma mutação K392E no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

w) introduzir uma mutação K392E no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

x) introduzir uma mutação K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399R no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

y) introduzir uma mutação K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

z) introduzir as mutações K409D e K360D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

aa) introduzir as mutações K409D e K370D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ab) introduzir as mutações K409D e K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K, E356K e E357K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ac) introduzir as mutações K409D e K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir uma mutação D399K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ad) introduzir as mutações K409D e K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ae) introduzir as mutações K409D e K392D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

af) introduzir as mutações K409D e K370D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E357K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ag) introduzir uma mutação D399K no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações K409D e K360D no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

ah) introduzir as mutações K409D e K439D no segundo anticorpo ou fragmento do mesmo, e introduzir as mutações D399K e E356K no primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

375. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 352 a 365, em que a sequência de aminoácidos do primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo e a sequência de aminoácidos do segundo anticorpo ou fragmento do mesmo são produzidas por:

a) introduzir uma mutação K409E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

b) introduzir uma mutação K409E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

c) introduzir uma mutação K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

d) introduzir uma mutação K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

e) introduzir uma mutação K392E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

f) introduzir uma mutação K392E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

g) introduzir uma mutação K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

h) introduzir uma mutação K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

i) introduzir as mutações K409D e K360D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

j) introduzir as mutações K409D e K370D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

k) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K,

E356K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

l) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

m) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

n) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

o) introduzir as mutações K409D e K370D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

p) introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações K409D e K360D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

q) introduzir as mutações K409D e K439D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e

E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

r) introduzir uma mutação K409E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

s) introduzir uma mutação K409E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

t) introduzir uma mutação K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

u) introduzir uma mutação K409D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

v) introduzir uma mutação K392E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

w) introduzir uma mutação K392E na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

x) introduzir uma mutação K392D na sequência de aminoácidos da

SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399R na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

y) introduzir uma mutação K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

z) introduzir as mutações K409D e K360D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

aa) introduzir as mutações K409D e K370D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ab) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K, E356K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ac) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ad) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e

E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ae) introduzir as mutações K409D e K392D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

af) introduzir as mutações K409D e K370D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E357K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

ag) introduzir uma mutação D399K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações K409D e K360D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat; ou

ah) introduzir as mutações K409D e K439D na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, e introduzir as mutações D399K e E356K na sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154 ou 169, respectivamente, numeradas de acordo com o sistema de numeração EU de Kabat;

376. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 333 a 375, em que o primeiro ligante compreende um primeiro peptídeo clivável; e/ou em que o segundo ligante compreende um segundo peptídeo clivável;

377. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 333 a 376, em que o primeiro ligante compreende um primeiro domínio espaçador N-terminal e/ou um primeiro domínio espaçador C-terminal.

378. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 377, em que o primeiro ligante compreende:

a) o primeiro domínio espaçador N-terminal, o primeiro peptídeo clivável e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

b) o primeiro domínio espaçador N-terminal e o primeiro peptídeo clivável;

c) o primeiro domínio espaçador N-terminal e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

d) o primeiro peptídeo clivável e o primeiro domínio espaçador C-terminal;

e) o primeiro domínio espaçador N-terminal; ou

f) o primeiro domínio espaçador C-terminal;

379. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 333 a 378, em que o segundo ligante compreende um segundo domínio espaçador N-terminal e/ou um segundo domínio espaçador C-terminal;

380. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 379, em que o segundo ligante compreende:

a) o segundo domínio espaçador N-terminal, o segundo peptídeo clivável, e o segundo domínio espaçador C-terminal;

b) o segundo domínio espaçador N-terminal e o segundo peptídeo clivável;

c) o segundo domínio espaçador N-terminal e o segundo domínio espaçador C-terminal;

d) o segundo peptídeo clivável e o segundo domínio espaçador C-terminal;

e) o segundo domínio espaçador N-terminal; ou

f) o segundo domínio espaçador C-terminal;

381. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das

modalidades 376 a 380, em que o primeiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555; e/ou em que o segundo peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420 -491, 494-501, 504-535 e 538-555;

382. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 377 a 381, em que o primeiro domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799 e/ou o primeiro domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

383. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 376 a 380, em que o primeiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242;

384. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 383, em que a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494- 501, 504-535 e 538-555 compreende um terminal N e um terminal C, e a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 é ligada ao N-terminal ou ao C-terminal da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

385. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 379 a 384, em que o segundo domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799 e/ou o segundo domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

386. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 376 a 385, em que o segundo peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242;

387. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 386, em que a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494- 501, 504-535 e 538-555 compreende um terminal N e um terminal C, e a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 é ligada ao N-terminal ou ao C-terminal da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

388. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 333 a 387, em que o primeiro ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812 e/ou o segundo ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725,

727, 762-771, 794 e 797-812;

389. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 334 a 388, em que o terceiro ligante compreende um terceiro peptídeo clivável;

390. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 334 a 389, em que o terceiro ligante compreende um terceiro domínio espaçador N-terminal e/ou um terceiro domínio espaçador C-terminal;

391. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 390, em que o terceiro ligante compreende:

a) o terceiro domínio espaçador N-terminal, o terceiro peptídeo clivável e o terceiro domínio espaçador C-terminal;

b) o terceiro domínio espaçador N-terminal e o terceiro peptídeo clivável;

c) o terceiro domínio espaçador N-terminal e o terceiro domínio espaçador C-terminal;

d) o terceiro peptídeo clivável e o terceiro domínio espaçador C-terminal;

e) o terceiro domínio espaçador N-terminal; ou

f) o terceiro domínio espaçador C-terminal;

392. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 389 a 391, em que o terceiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555; e/ou em que o terceiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 236-242, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420 -491, 494-501, 504-535 e 538-555;

393. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das

modalidades 390 a 392, em que o terceiro domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799 e/ou o terceiro domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

394. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 389 a 393, em que o terceiro peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555, e uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242;

395. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 394, em que a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494- 501, 504-535 e 538-555 compreende um terminal N e um terminal C, e a sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 236-242 é ligada ao N-terminal ou ao C-terminal da sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96-153, 264, 270-302, 306-317, 342-347, 356-415, 420-491, 494-501, 504-535 e 538-555;

396. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 334 a 395, em que o terceiro ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812 e/ou o terceiro ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11-153, 235-242, 262-264, 268-320, 323-338, 340-354, 356-555, 668, 691, 724, 725, 727, 762-771, 794 e 797-812;

397. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 368 a 396, em que o quarto ligante compreende um quarto domínio espaçador N-terminal e/ou um quarto domínio espaçador C-terminal;

398. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 397, em que o quarto domínio espaçador N-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799 e/ou o quarto domínio espaçador C-terminal compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 20-95, 235, 268, 269, 303-305, 323-338, 340, 341, 727, 794 e 799;

399. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 376 a 398, em que o primeiro peptídeo clivável, o segundo peptídeo clivável e/ou o terceiro peptídeo clivável é um substrato para uma protease que é colocalizada em uma região ou um tecido que expressa um receptor de citocina;

400. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 399, em que o receptor de citocina é um receptor de citocina IL-2 ou um receptor de citocina IL-15;

401. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 376 a 400, em que o primeiro peptídeo clivável, o segundo peptídeo clivável e/ou o terceiro peptídeo clivável é clivado por uma ou mais enzimas selecionadas do grupo que consiste em: ABHD12, ADAM12, ABHD12B, ABHD13, ABHD17A, ADAM19, ADAM20, ADAM21, ADAM28, ADAM30, ADAM33, ADAM8, ABHD17A, ADAMDEC1, ADAMTS1, ADAMTS10, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS14, ADAMTS15, ADAMTS16, ADAMTS17, ADAMTS18, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTS20, ADAMTS3, ADAMTS4, ABHD17B, ADAMTS5, ADAMTS6, ADAMTS7, ADAMTS8, ADAMTS9, ADAMTSL1, ADAMTSL2, ADAMTSL3, ABHD17C, ADAMTSL5, ASTL, BMP1,

CELA1, CELA2A, CELA2B, CELA3A, CELA3B, ADAM10, ADAM15, ADAM17, ADAM9, ADAMTS4, CTSE, CTSF, ADAMTSL4, CMA1, CTRB1, CTRC, CTSO, CTRl, CTSA, CTSW, CTSB, CTSC, CTSD, ESP1, CTSG, CTSH, GZMA, GZMB, GZMH, CTSK, GZMM, CTSL, CTSS, CTSV, CTSZ, HTRA4, KLK10, KLK11, KLK13, KLK14, KLK2, KLK4, DPP4, KLK6, KLK7, KLKB1, ECE1, ECE2, ECEL1, MASP2, MEP1A, MEP1B, ELANE, FAP, GZMA, MMP11, GZMK, HGFAC, HPN, HTRA1, MMP11, MMP16, MMP17, MMP19, HTRA2, MMP20, MMP21, HTRA3, HTRA4, KEL, MMP23B, MMP24, MMP25, MMP26, MMP27, MMP28, KLK5, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, LGMN, LNPEP, MASP1, PAPPA, PAPPA2, PCSK1, NAPSA, PCSK5, PCSK6, MME, MMP1, MMP10, PLAT, PLAU, PLG, PRSS1, PRSS12, PRSS2, PRSS21, PRSS3, PRSS33, PRSS4, PRSS55, PRSS57, MMP12, PRSS8, PRSS9, PRTN3, MMP13, MMP14, ST14, TMPRSS10, TMPRSS11A, TMPRSS11D, TMPRSS11E, TMPRSS11F, TMPRSS12, TMPRSS13, MMP15, TMPRSS15, MMP2, TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4, TMPRSS5, TMPRSS6, TMPRSS7, TMPRSS9, NRDC, OVCH1, PAMR1, PCSK3, PHEX, TINAG, TPSAB1, TPSD1 e TPSG1;

402. A citocina mascarada, de acordo com qualquer uma das modalidades 332 a 401, em que o primeiro domínio de extensão de meia-vida e/ou o segundo domínio de extensão de meia-vida é conjugado a um agente;

403. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 402, em que o agente é um inibidor da polimerização da tubulina, um agente de dano ao DNA ou um inibidor da síntese de DNA;

404. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 403, em que o agente é um maitansinoide, uma auristatina, um dímero de pirrolobenzodiazepina (PBD), uma caliqueamicina, uma duocarmicina, um dímero de indo-linobenzodiazepina ou derivado de exatecano Dxd;

405. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 402, em que o agente é um imunoestimulante;

406. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 405, em que o imunoestimulante é um agonista estimulador dos genes do interferon (STING) ou um agonista do receptor toll-like (TLR);

407. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 406, em que o agonista de STING é um dinucleotídeo cíclico (CDN);

408. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 407, em que o CDN é selecionado do grupo que consiste em cGAMP, c-di-AMP, c-di-GMP, cAIMP, c-di-IMP, 4- (2-cloro-6- fluorobenzil) -N- (furan-2-ilmetil) -3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo [b] [1,4] tiazina-6-carboxamida; e

409. A citocina mascarada, de acordo com a modalidade 406, em que o agonista de TLR é um agonista de um TLR selecionado do grupo que consiste em TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 e TLR10.

VIII. EXEMPLOS

[589] A invenção será mais completamente compreendida pelas referências aos seguintes exemplos. Eles não devem, no entanto, ser interpretados como limitantes do escopo da invenção. Entende-se que os exemplos e modalidades descritos neste documento são apenas para fins ilustrativos, e que várias modificações ou alterações à luz dos mesmos serão sugeridas para pessoas versadas na técnica e devem ser incluídas dentro do espírito e alcance deste pedido e escopo das reivindicações anexas.

[590] Embora alguns exemplos descrevam a engenharia, produção e/ou teste de versões "mascaradas" de um construto de polipeptídeo de IL-2 ou construto de polipeptídeo de IL-15, alguns exemplos também empregam versões parentais "não mascaradas" do construto de polipeptídeo de IL-2 ou construto de polipeptídeo de IL-15, tal como para comparação, ou outros construtos que incluem um ou mais dos componentes descritos neste documento que são testados como controles para comparação. Consequentemente, a

descrição de, por exemplo, teste feito em construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados não significa necessariamente que versões não mascaradas do construto também não foram testadas.

ENGENHARIA DE POLIPEPTÍDEOS MASCARADOS DE IL-2 E POLIPEPTÍDEOS MASCARADOS DE IL-15

[591] Os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados são gerados de acordo com os ensinamentos aqui apresentados. Nos exemplos subsequentes, alguns experimentos envolvem o uso dos construtos de polipeptídeos mascarados de IL-2 e IL-15 na forma de monômero, e alguns experimentos envolvem o uso dos construtos de polipeptídeos mascarados de IL-2 e IL-15 na forma de dímero, como um dímero formada através de ligações dissulfeto ligando duas cópias do mesmo construto de polipeptídeo mascarado (homodímero), ou um heterodímero formado por dois polipeptídeos diferentes (*consultar, por exemplo*, Tabelas 8 a 11).

[592] São gerados construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados que incluem um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo, uma porção química de mascaramento e um domínio de extensão de meia-vida, como albumina, um anticorpo ou fragmento deste (por exemplo, uma região Fc, cadeia pesada e/ou cadeia leve), um peptídeo de ligação à albumina, um peptídeo de ligação à IgG ou uma sequência de poliaminoácidos. São também gerados alguns construtos de polipeptídeos de IL-2 que incluem um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo ligado a um domínio de extensão de meia-vida sem incluir também uma porção química de mascaramento. Alguns dos construtos também incluem um ligante que compreende um peptídeo clivável e liga a porção química de mascaramento ao polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo, resultando assim em um construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado ativável. Alguns dos construtos

também incluem um ligante que liga o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo ao domínio de extensão de meia-vida. Alguns dos Construtos também incluem um ligante que liga o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo à porção química de mascaramento. Os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados que não incluem um peptídeo clivável no ligante que liga o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo à porção química de mascaramento também são referidos como construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados não ativáveis ou não ativáveis Construtos de polipeptídeo de IL-2 porque não incluem um peptídeo clivável. A estrutura e a composição dos construtos de polipeptídeos de IL-2 exemplificativos são fornecidas na Tabela 4.

TABELA 4

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
2001	SEQ ID NO: 1	-	-	-	SEQ ID NO: 154	H-C	
2002	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 9	-	SEQ ID NO: 154	H-L1-MM-C	
2003	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 21	SEQ ID NO: 9	-	SEQ ID NO: 154	C-L1-MM-H	
2004	SEQ ID NO: 3	-	-	-	SEQ ID NO: 154	H-C	
2005	SEQ ID NO: 4	-	-	-	SEQ ID NO: 154	H-C	
2006	SEQ ID NO: 5	-	-	-	SEQ ID NO: 154	H-C	
2014	SEQ ID NO: 1	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2017	SEQ ID NO: 3	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2018	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2019	SEQ ID NO: 5	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2024	SEQ ID NO: 6	-	-	-	SEQ ID NO: 154	H-C	
2025	SEQ ID NO: 7	-	-	-	SEQ ID NO: 154	H-C	
2026	SEQ ID NO: 8	-	-	-	SEQ ID NO: 154	H-C	
2027	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 154	H-L1-MM-L2-C	
2028	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 31	SEQ ID NO: 154	H-L1-MM-L2-C	

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
2029	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 154	H-L1-MM-L2-C	
2030	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 154	H-L1-MM-L2-C	
2031	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 154	H-L1-MM-L2-C	
2032	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 154	H-L1-MM-L2-C	
2033	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 31	SEQ ID NO: 154	H-L1-MM-L2-C	
2034	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 154	H-L1-MM-L2-C	
2035	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 154	H-L1-MM-L2-C	
2036	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 26	SEQ ID NO: 9	-	SEQ ID NO: 154	C-L1-MM-H	
2037	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 9	-	SEQ ID NO: 154	C-L1-MM-H	
2038	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 9	-	SEQ ID NO: 154	C-L1-MM-H	
2039	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 9	-	SEQ ID NO: 154	C-L1-MM-H	
2040	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 9	-	SEQ ID NO: 154	C-L1-MM-H	
2041	SEQ ID NO: 1	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2042	SEQ ID NO: 1	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2043	SEQ ID NO: 1	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2044	SEQ ID NO: 1	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2045	SEQ ID NO: 3	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2046	SEQ ID NO: 3	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2047	SEQ ID NO: 3	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2048	SEQ ID NO: 3	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2049	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2050	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2051	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2052	SEQ ID NO: 4	-	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2053	SEQ ID NO: 5	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO: 154	H-C-L2-MM	
2054	SEQ ID NO: 5	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2055	SEQ ID NO:5	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2056	SEQ ID NO:5	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2057	SEQ ID NO:6	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
2058	SEQ ID NO:6	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2059	SEQ ID NO:6	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2060	SEQ ID NO:6	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2061	SEQ ID NO:6	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2062	SEQ ID NO:7	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2063	SEQ ID NO:7	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2064	SEQ ID NO:7	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2065	SEQ ID NO:7	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2066	SEQ ID NO:7	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2067	SEQ ID NO:8	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2068	SEQ ID NO:8	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2069	SEQ ID NO:8	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2070	SEQ ID NO:8	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2071	SEQ ID NO:8	-	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:154	H-C-L2-MM	
2109	SEQ ID NO:2	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	
AK032	SEQ ID NO:1	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:556
AK033	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C	SEQ ID NO:557
AK034	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:21	SEQ ID NO:9	-	SEQ ID NO:154	C-L1-MM-H	SEQ ID NO:558
AK035	SEQ ID NO:3	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:559
AK036	SEQ ID NO:4	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:560
AK037	SEQ ID NO:5	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:561
AK040	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:566
AK042	SEQ ID NO:6	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:568
AK043	SEQ ID NO:7	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:569
AK044	SEQ ID NO:8	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:570
AK045	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:30	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C	SEQ ID NO:571
AK046	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C	SEQ ID NO:572
AK047	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:32	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C	SEQ ID NO:573
AK048	SEQ ID NO:1	SEQ ID	SEQ ID NO:9	SEQ ID	SEQ ID	H-L1-MM-	SEQ ID NO:574

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
		NO: 20		NO:33	NO:154	L2-C	
AK049	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C	SEQ ID NO:575
AK050	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:30	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C	SEQ ID NO:576
AK051	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C	SEQ ID NO:577
AK052	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:32	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C	SEQ ID NO:578
AK053	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:33	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C	SEQ ID NO:579
AK054	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:9	-	SEQ ID NO:154	C-L1-MM-H	SEQ ID NO:580
AK055	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:9	-	SEQ ID NO:154	C-L1-MM-H	SEQ ID NO:581
AK056	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:21	SEQ ID NO:9	-	SEQ ID NO:154	C-L1-MM-H	SEQ ID NO:582
AK057	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:9	-	SEQ ID NO:154	C-L1-MM-H	SEQ ID NO:583
AK058	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:9	-	SEQ ID NO:154	C-L1-MM-H	SEQ ID NO:584
AK059	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:585
AK060	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:586
AK061	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:587
AK062	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:588
AK063	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:589
AK064	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:590
AK065	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:591
AK066	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:592
AK067	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:593
AK068	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:594
AK069	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:595
AK070	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:596
AK071	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:597
AK112	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:602
AK080	SEQ ID NO:2	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:607
AK082	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:609
AK083	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:226	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:610
AK084	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:226	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:611

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
AK085	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:226	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:612
AK086	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:226	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:613
AK087	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:226	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:614
AK096	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:762	-	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1	SEQ ID NO:627
AK097	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:763	-	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1	SEQ ID NO:628
AK098	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:764	-	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1	SEQ ID NO:629
AK099	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:765	-	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1	SEQ ID NO:630
AK100	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:766	-	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1	SEQ ID NO:631
AK101	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:767	-	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1	SEQ ID NO:632
AK102	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:768	-	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1	SEQ ID NO:633
AK103	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:769	-	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1	SEQ ID NO:634
AK104	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:770	-	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1	SEQ ID NO:635
AK105	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:771	-	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1	SEQ ID NO:636
AK106	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:154	H-L1-MM	SEQ ID NO:637
AK112	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:602
AK113	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:642
AK114	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:154	H-C-L1-MM	SEQ ID NO:643
AK115	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:644
AK116	SEQ ID NO:775	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:645
AK117	SEQ ID NO:776	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:646
AK118	SEQ ID NO:777	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:647
AK119	SEQ ID NO:778	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:648
AK120	SEQ ID NO:779	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:649
AK121	SEQ ID NO:780	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:650
AK122	SEQ ID NO:781	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:651
AK123	SEQ ID NO:782	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:652
AK124	SEQ ID NO:783	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:653
AK125	SEQ ID NO:784	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:654
AK126	SEQ ID NO:785	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:655

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
AK127	SEQ ID NO:786	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:656
AK128	SEQ ID NO:787	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:657
AK129	SEQ ID NO:788	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:658
AK130	SEQ ID NO:789	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:659
AK131	SEQ ID NO:790	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:660
AK132	SEQ ID NO:791	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:661
AK133	SEQ ID NO:792	-	-	-	SEQ ID NO:154	H-C	SEQ ID NO:662

[593] São gerados construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados que incluem um polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo, uma porção química de mascaramento e um domínio de extensão de meia-vida, como albumina, um anticorpo ou fragmento deste (por exemplo, uma região Fc, cadeia pesada e/ou cadeia leve), um peptídeo de ligação à albumina, um peptídeo de ligação à IgG ou uma sequência de poliaminoácidos. São também gerados alguns construtos de polipeptídeos de IL-15 que incluem um polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo ligado a um domínio de extensão de meia-vida sem incluir também uma porção química de mascaramento. Alguns dos construtos também incluem um ligante que compreende um peptídeo clivável e liga a porção química de mascaramento ao polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo, resultando assim em um construto de polipeptídeo de IL-15 mascarado ativável. Alguns dos construtos também incluem um ligante que liga o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo ao domínio de extensão de meia-vida. Alguns dos construtos também incluem um ligante que liga o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo à porção química de mascaramento. Os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados que não incluem um peptídeo clivável no ligante que liga o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo à porção química de mascaramento também são referidos como

construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados não ativáveis ou construtos de polipeptídeo de IL-15 não ativáveis porque não incluem um peptídeo clivável. São gerados também alguns construtos de polipeptídeo de IL-15 que incluem uma porção química de mascaramento que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 261. A estrutura e a composição dos construtos de polipeptídeos de IL-15 exemplificativos são fornecidas na Tabela 5.

TABELA 5

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N- para C-terminal)
3000	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C
3001	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:161	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C
3002	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:162	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C
3003	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:163	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C
3004	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:164	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C
3005	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:165	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C
3006	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:219	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C
3007	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:220	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C
3008	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:221	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C
3009	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:222	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:154	H-L1-MM-L2-C
3010	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:223	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:154	C-L2-MM-L1-H
3011	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:224	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:154	C-L2-MM-L1-H
3012	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:225	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:154	C-L2-MM-L1-H
3013	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:226	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:154	C-L2-MM-L1-H
3014	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:227	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:154	C-L2-MM-L1-H
3015	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:228	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:154	C-L2-MM-L1-H
3016	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:229	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:154	C-L2-MM-L1-H
3017	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:232	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:154	C-L2-MM-L1-H

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)
3018	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:233	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:154	C-L2-MM-L1-H
3019	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:234	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:154	C-L2-MM-L1-H

[594] São gerados também construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados que incluem um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo, uma primeira porção química de mascaramento, uma segunda porção química de mascaramento e um domínio de extensão de meia-vida, como albumina, um anticorpo ou fragmento deste (por exemplo, uma região Fc, cadeia pesada e/ou cadeia leve), um peptídeo de ligação à albumina, um peptídeo de ligação à IgG ou uma sequência de poliaminoácidos. Alguns dos construtos também incluem um ligante que liga a primeira porção química de mascaramento a um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo. Alguns dos construtos também incluem um ligante que liga a segunda porção química de mascaramento a um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo. Alguns dos construtos incluem um peptídeo clivável no ligante que liga a primeira porção química de mascaramento ao polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo e/ou o ligante que liga a segunda porção química de mascaramento ao polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo, resultando assim em um construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado ativável. Alguns construtos também incluem um ligante que liga a segunda porção química de mascaramento ao domínio de extensão de meia-vida. Os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados que não incluem um peptídeo clivável idos ligantes que ligam o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo à primeira porção química de mascaramento ou à segunda porção química de mascaramento também são denominados como construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados não ativáveis ou construtos de polipeptídeo de IL-2 não

ativáveis porque eles não incluem um peptídeo clivável. A estrutura e a composição dos construtos de polipeptídeos de IL-2 exemplificativos são fornecidas na Tabela 6.

TABELA 6

nº de Construto	Porção química de mascaramento (MM1)	Ligante (L1)	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L2)	Porção química de mascaramento (MM2)	Ligante (L3)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
2015	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
2072	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
2073	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
2074	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
2075	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
2076	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
2077	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
2078	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
2079	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
AK041	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	SEQ ID NO:567
AK072	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	SEQ ID NO:598
AK073	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	SEQ ID NO:599
AK074	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	SEQ ID NO:600
AK075	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	SEQ ID NO:601

[595] São gerados também construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados que incluem um polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo, uma primeira porção química de mascaramento, uma segunda porção química de mascaramento e um domínio de extensão de meia-vida, como albumina, um anticorpo ou fragmento deste (por exemplo, uma região Fc, cadeia pesada e/ou cadeia leve), um peptídeo de ligação à albumina, um peptídeo de ligação à IgG ou uma sequência de poliaminoácidos. Alguns dos construtos também incluem um ligante que liga a primeira porção química de mascaramento a um polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo. Alguns dos construtos também incluem um ligante que liga a segunda porção química de mascaramento a um polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo. Alguns dos construtos incluem um peptídeo clivável no ligante que liga a primeira porção química de mascaramento ao polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo e/ou o ligante que liga a segunda porção química de mascaramento ao polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo, resultando assim em um construto de polipeptídeo de IL-15 mascarado ativável. Alguns construtos também incluem um ligante que liga a segunda porção química de mascaramento ao domínio de extensão de meia-vida. Alguns dos construtos também incluem um segundo domínio de extensão de meia-vida que se associa ao primeiro domínio de extensão de meia-vida. Os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados que não incluem um peptídeo clivável idos ligantes que ligam o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo à primeira porção química de mascaramento ou à segunda porção química de mascaramento também são denominados como construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados não ativáveis ou construtos de polipeptídeo de IL-2 não ativáveis porque eles não incluem um peptídeo clivável. A estrutura e a composição dos construtos de polipeptídeos de IL-15 exemplificativos são fornecidas na Tabela 7.

TABELA 7

nº de Construto	Porção química de mascaramento (MM1)	Ligante (L1)	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L2)	Porção química de mascaramento (MM2)	Ligante (L3)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N- para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
3020	SEQ ID NO:232	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
3021	SEQ ID NO:232	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:161	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
3022	SEQ ID NO:232	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:162	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
3023	SEQ ID NO:232	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:163	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
3024	SEQ ID NO:233	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:164	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
3025	SEQ ID NO:233	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:165	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
3026	SEQ ID NO:233	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:219	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
3027	SEQ ID NO:233	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:220	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
3028	SEQ ID NO:234	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:221	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
3029	SEQ ID NO:234	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:222	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:154	H-L1-MM1-L2-C-L3-MM2	
3030	SEQ ID NO:234	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:227	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:154	MM2-L3-C-L2-MM1-L1-H	
3031	SEQ ID NO:234	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:228	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:154	MM2-L3-C-L2-MM1-L1-H	
3032	SEQ ID NO:234	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:229	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:154	MM2-L3-C-L2-MM1-L1-H	
AK401	SEQ ID NO:261	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:318	SEQ ID NO:825	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:155	H-L1-MM1-L2-MM2-L3-C	SEQ ID NO:755
	-	-	-	-	-	-	SEQ ID NO:616	H	SEQ ID NO:616
AK403	SEQ ID NO:261	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:318	SEQ ID NO:825	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:155	H-L1-MM1-L2-MM2-L3-C	SEQ ID NO:756
	-	-	-	-	-	-	SEQ ID NO:616	H	SEQ ID NO:616
AK402	SEQ ID NO:261	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:319	SEQ ID NO:825	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:155	H-L1-MM1-L2-MM2-L3-C	SEQ ID NO:757
	-	-	-	-	-	-	SEQ ID NO:616	H	SEQ ID NO:616

[596] São gerados também construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados que incluem um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo, uma porção química de mascaramento, um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, como albumina, um anticorpo ou fragmento deste (por exemplo, uma região Fc, cadeia pesada e/ou cadeia leve), um peptídeo de ligação à albumina, um peptídeo de ligação à IgG ou uma sequência de poliaminoácidos. A porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida, o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo é ligado ao segundo domínio de extensão de meia-vida e o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida. Em uma modalidade exemplificativa, a porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida e inclui a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 267, e o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo é ligado à segunda extensão de meia-vida domínio e inclui a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266, e o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida. Em uma modalidade exemplificativa de um construto de polipeptídeo de IL-2 não mascarado, a modalidade compreende um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo ligado a um primeiro domínio de extensão de meia-vida e compreende um segundo domínio de extensão de meia-vida, em que o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo é ligado ao primeiro domínio de extensão de meia-vida e inclui a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 266, e o segundo domínio de extensão de meia-vida inclui a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265. Alguns dos construtos também incluem um ligante que liga a porção química de

mascaramento ao primeiro domínio de extensão de meia-vida e/ou um ligante que liga o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo ao segundo domínio de extensão de meia-vida. O primeiro e o segundo domínio de extensão de meia-vida de alguns dos construtos também estão ligados. Em alguns construtos, o primeiro e o segundo domínio de extensão de meia-vida de alguns dos construtos são ligados por um ligante. Alguns dos construtos incluem um peptídeo clivável no ligante ligando a porção química de mascaramento ao primeiro domínio de extensão de meia-vida e/ou o ligante ligando o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo ao segundo domínio de extensão de meia-vida, resultando assim em um construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado ativável. Os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados que não incluem um peptídeo clivável no ligante que liga o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo ao segundo domínio de extensão de meia-vida ou ao ligante que liga a porção química de mascaramento ao primeiro domínio de extensão de meia-vida também são denominados como construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados não ativáveis ou construtos de polipeptídeo de IL-2 não ativáveis porque eles não incluem um peptídeo clivável. A estrutura e a composição dos construtos de polipeptídeos de IL-2 exemplificativos são fornecidas na Tabela 8.

TABELA 8

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
2007/2008	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:22	-	-	SEQ ID NO:157	C-L1-H	
	-	SEQ ID NO:23	SEQ ID NO:9	-	SEQ ID NO:158	MM-L1-H	
2009/2010	-	SEQ ID NO:24	SEQ ID NO:9	-	SEQ ID NO:158	MM-L1-H	
	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:25	-	-	SEQ ID NO:157	C-L1-H	
2080/2081	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2082	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:12	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
2080/2083	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:13	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2084	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:14	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2085	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2086	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:12	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2087	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:13	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2088	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:14	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2089	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2090	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:12	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2091	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:13	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2092	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:14	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2093	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2094	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:12	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2095	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:13	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2096	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:14	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2097	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2098	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:12	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2099	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:13	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2100	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:14	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2101	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2102	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:12	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2103	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:13	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2104	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:14	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2105	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2106	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:12	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2107	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:13	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
2080/2108	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:14	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
5001/5002	SEQ ID NO:260	SEQ ID NO:262	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:266
	-	-	-	-	SEQ ID NO:265	H	SEQ ID NO:265
5001/5003	SEQ ID NO:260	SEQ ID NO:262	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:266
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK038	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:22	-	-	SEQ ID NO:157	C-L1-H	SEQ ID NO:562
	-	SEQ ID NO:23	SEQ ID NO:9	-	SEQ ID NO:158	MM-L1-H	SEQ ID NO:563

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
AK039	-	SEQ ID NO:24	SEQ ID NO:9	-	SEQ ID NO:158	MM-L1-H	SEQ ID NO:564
	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:25	-	-	SEQ ID NO:157	C-L1-H	SEQ ID NO:565
AK076	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:608
	-	SEQ ID NO:795	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:603
AK077	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:12	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:604
	-	SEQ ID NO:795	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:603
AK078	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:13	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:605
	-	SEQ ID NO:795	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:603
AK079	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:14	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:606
	-	SEQ ID NO:795	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:603
AK081	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:608
	-	-	-	-	SEQ ID NO:265	H	SEQ ID NO:265
AK088	SEQ ID NO:1	-	-	-	SEQ ID NO:155	H-C	SEQ ID NO:615
	-	-	-	-	SEQ ID NO:616	H	SEQ ID NO:616
AK089	SEQ ID NO:1	-	-	-	SEQ ID NO:155	H-C	SEQ ID NO:615
	-	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:617
AK090	SEQ ID NO:1	-	-	-	SEQ ID NO:721	H-C	SEQ ID NO:618
	-	-	-	-	SEQ ID NO:619	H	SEQ ID NO:619
AK091	SEQ ID NO:1	-	-	-	SEQ ID NO:721	H-C	SEQ ID NO:618
	-	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:772	H-L1-MM	SEQ ID NO:620
AK092	SEQ ID NO:1	-	-	-	SEQ ID NO:793	H-C	SEQ ID NO:621
	-	-	-	-	SEQ ID NO:622	H	SEQ ID NO:622
AK093	SEQ ID NO:1	-	-	-	SEQ ID NO:793	H-C	SEQ ID NO:621
	-	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:773	H-L1-MM	SEQ ID NO:623
AK094	SEQ ID NO:1	-	-	-	SEQ ID NO:796	H-C	SEQ ID NO:624
	-	-	-	-	SEQ ID NO:625	H	SEQ ID NO:625
AK095	SEQ ID NO:1	-	-	-	SEQ ID NO:796	H-C	SEQ ID NO:624
	-	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:774	H-L1-MM	SEQ ID NO:626
AK107	-	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:638

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
	SEQ ID NO:1	-	-	-	SEQ ID NO:155	H-C	SEQ ID NO:615
AK108	-	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:772	H-L1-MM	SEQ ID NO:639
	SEQ ID NO:1	-	-	-	SEQ ID NO:721	H-C	SEQ ID NO:618
AK109	-	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:773	H-L1-MM	SEQ ID NO:640
	SEQ ID NO:1	-	-	-	SEQ ID NO:793	H-C	SEQ ID NO:621
AK110	-	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:774	H-L1-MM	SEQ ID NO:641
	SEQ ID NO:1	-	-	-	SEQ ID NO:796	H-C	SEQ ID NO:624
AK111	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:608
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK163	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:793	H-L1-C	SEQ ID NO:663
	-	-	-	-	SEQ ID NO:622	H	SEQ ID NO:622
AK164	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:793	H-L1-C	SEQ ID NO:663
	-	SEQ ID NO:795	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:773	H-L1-MM	SEQ ID NO:664
AK165	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:796	H-L1-C	SEQ ID NO:665
	-	-	-	-	SEQ ID NO:625	H	SEQ ID NO:625
AK166	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:796	H-L1-C	SEQ ID NO:665
	-	SEQ ID NO:795	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:774	H-L1-MM	SEQ ID NO:666
AK167	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:667
	-	-	-	-	SEQ ID NO:265	H	SEQ ID NO:265
AK168	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:667
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK169	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:669
	-	-	-	-	SEQ ID NO:265	H	SEQ ID NO:265
AK170	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:669
AK171	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:155	H-L1-C	SEQ ID NO:670
	-	-	-	-	SEQ ID NO:616	H	SEQ ID NO:616
AK172	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:155	H-L1-C	SEQ ID NO:670
	-	SEQ ID NO:795	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:671

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
AK184	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:800	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:672
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK185	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:185	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:673
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK186	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:674
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK187	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:803	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:675
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK188	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:804	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:676
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK189	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:805	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:677
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK190	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:806	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:678
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK191	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:807	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:679
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK192	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:805	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:680
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK193	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:806	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:681
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK194	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:808	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:682
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK195	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:809	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:683
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK196	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:810	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:684
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK197	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:808	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:685
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK198	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:809	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:686

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK199	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:810	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:687
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK200	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:811	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:688
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK201	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:812	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:689
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK202	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:263	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:690
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK203	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:811	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:266
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK204	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:812	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:692
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK205	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:263	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:693
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK206	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:800	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:694
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK207	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:801	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:695
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK208	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:804	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:696
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK209	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:697
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK210	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:807	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:698
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK211	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:339	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:699
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK212	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:339	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:700
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
AK215	SEQ ID NO:815	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:701
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK216	SEQ ID NO:816	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:702
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK217	SEQ ID NO:817	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:703
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK218	SEQ ID NO:818	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:704
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK219	SEQ ID NO:819	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:705
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK220	SEQ ID NO:820	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:706
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK221	SEQ ID NO:821	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:707
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK222	SEQ ID NO:822	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:708
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK223	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:709
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK224	SEQ ID NO:814	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:710
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK225	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:803	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:711
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK228	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:339	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:700
	-	-	-	-	SEQ ID NO:265	H	SEQ ID NO:265
AK231	-	-	-	-	SEQ ID NO:156	H	SEQ ID NO:156
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK232	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:667
	-	SEQ ID NO:795	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:712
AK233	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:691	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:713

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK234	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:691	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:714
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK235	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:697
	-	-	-	-	SEQ ID NO:265	H	SEQ ID NO:265
AK252	-	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:716
	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:339	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:699
AK253	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:339	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:699
	-	-	-	-	SEQ ID NO:265	H	SEQ ID NO:265
AK304	SEQ ID NO:815	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:717
	-	-	-	-	SEQ ID NO:265	H	SEQ ID NO:265
AK305	SEQ ID NO:815	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:717
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK306	SEQ ID NO:816	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:718
	-	-	-	-	SEQ ID NO:265	H	SEQ ID NO:265
AK307	SEQ ID NO:816	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:718
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK308	SEQ ID NO:818	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:719
	-	-	-	-	SEQ ID NO:265	H	SEQ ID NO:265
AK309	SEQ ID NO:818	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:719
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK310	SEQ ID NO:819	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:720
	-	-	-	-	SEQ ID NO:265	H	SEQ ID NO:265
AK311	SEQ ID NO:819	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:720
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK312	SEQ ID NO:820	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:722
	-	-	-	-	SEQ ID NO:265	H	SEQ ID NO:265
AK313	SEQ ID NO:820	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:722
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
AK314	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:723
	-	-	-	-	SEQ ID NO:265	H	SEQ ID NO:265
AK315	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:723
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK316	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:674
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK325	SEQ ID NO:815	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:701
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK326	SEQ ID NO:816	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:702
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK327	SEQ ID NO:818	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:704
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK328	SEQ ID NO:819	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:705
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK329	SEQ ID NO:820	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:706
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK330	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:709
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK349	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:807	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:728
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK350	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:797	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:729
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK351	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:798	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:730
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK352	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:724			SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:731
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK353	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:725			SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:732
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK354	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:536	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:733

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK355	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:537	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:734
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK357	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:502	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:735
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK358	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:503	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:736
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK359	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:492	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:737
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK360	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:493	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:738
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK361	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:416	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:739
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK362	SEQ ID NO:813.	SEQ ID NO:417	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:740
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK363	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:418	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:741
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK364	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:419	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:742
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK365	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:350	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:743
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK366	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:351	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:744
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK367	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:352	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:745
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK368	SEQ ID NO:813	SEQ ID NO:353	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:746
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK317	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:674
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:826	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:828

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
AK324	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:674
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:827	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:829
AK341	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:726
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:826	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:830
AK342	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:802	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:726
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:827	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:829

[597] São gerados também construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados que incluem um polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo, uma porção química de mascaramento, um primeiro domínio de extensão de meia-vida e um segundo domínio de extensão de meia-vida, como albumina, um anticorpo ou fragmento deste (por exemplo, uma região Fc, cadeia pesada e/ou cadeia leve), um peptídeo de ligação à albumina, um peptídeo de ligação à IgG ou uma sequência de poliaminoácidos. A porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida, o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo é ligado ao segundo domínio de extensão de meia-vida e o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida. Alguns dos construtos também incluem um ligante que liga a porção química de mascaramento ao primeiro domínio de extensão de meia-vida e/ou um ligante que liga o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo ao segundo domínio de extensão de meia-vida. O primeiro e o segundo domínios de extensão de meia-vida de alguns dos construtos também são ligados. Em alguns construtos, o primeiro e o segundo domínios de extensão de meia-vida de alguns dos construtos são ligados por um ligante. Alguns dos construtos incluem um peptídeo clivável no ligante ligando a porção química de

mascaramento ao primeiro domínio de extensão de meia-vida e/ou o ligante ligando o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo ao segundo domínio de extensão de meia-vida, resultando assim em um construto de polipeptídeo de IL-15 mascarado ativável. Os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados que não incluem um peptídeo clivável no ligante que liga o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo ao segundo domínio de extensão de meia-vida ou ao ligante que liga a porção química de mascaramento ao primeiro domínio de extensão de meia-vida também são denominados como construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados não ativáveis ou construtos de polipeptídeo de IL-15 não ativáveis porque eles não incluem um peptídeo clivável. A estrutura e a composição dos construtos de polipeptídeos de IL-15 exemplificativos são fornecidas na Tabela 9.

TABELA 9

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
3033	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
3034	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	MM-L1-H	
	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	C-L1-H	
3035	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	MM-L1-H	
	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	C-L1-H	
3036	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:232	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
3037	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:233	-	SEQ ID NO:155	MM-L1-H	
	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	C-L1-H	
3038		SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:233	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	
	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:11	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	
AK243	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:668	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:715
	-	-	-	-	SEQ ID NO:265	H	SEQ ID NO:265
AK247	SEQ ID	SEQ ID			SEQ ID	H-L1-C	SEQ ID NO:747

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)	Sequência de Aminoácidos
	NO:167	NO:845			NO:156		
	-	SEQ ID NO:799	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:671
AK248	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:668	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:715
	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM	SEQ ID NO:267
AK248b	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:668	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:715
	-	SEQ ID NO:799	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:671
AK249	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:355			SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:748
	-	SEQ ID NO:799	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:671
AK250	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:354	SEQ ID NO:823	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM	SEQ ID NO:749
	-	SEQ ID NO:799	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:671
AK251	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:354	SEQ ID NO:824	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM	SEQ ID NO:750
	-	SEQ ID NO:799	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:671
AK418	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:348	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:751
	-	SEQ ID NO:799	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:671
AK419	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:668	SEQ ID NO:823	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM	SEQ ID NO:752
	-	SEQ ID NO:799	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:671
AK420	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:668	SEQ ID NO:824	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM	SEQ ID NO:753
	-	SEQ ID NO:799	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:671
AK421	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:349	-	-	SEQ ID NO:156	H-L1-C	SEQ ID NO:754
	-	SEQ ID NO:799	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:671
AK399	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:320	SEQ ID NO:823	SEQ ID NO:321	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM	SEQ ID NO:758
	-	SEQ ID NO:799	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:671
AK405	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:320	SEQ ID NO:823	SEQ ID NO:322	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM	SEQ ID NO:759
	-	SEQ ID NO:799	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:671
AK400	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:349	SEQ ID NO:824	SEQ ID NO:30	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM	SEQ ID NO:760
	-	SEQ ID NO:799	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:671
AK404	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:349	SEQ ID NO:823	SEQ ID NO:30	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM	SEQ ID NO:761
	-	SEQ ID NO:799	SEQ ID NO:261	-	SEQ ID NO:156	H-L1-MM	SEQ ID NO:671

[598] São gerados também construtos de polipeptídeos de IL-2

mascarados que incluem um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo, uma primeira porção química de mascaramento, uma segunda porção química de mascaramento, um primeiro domínio de extensão de meia-vida, e um segundo domínio de extensão de meia-vida, como albumina, um anticorpo ou fragmento deste (por exemplo, uma região Fc, cadeia pesada e/ou cadeia leve), um peptídeo de ligação à albumina, um peptídeo de ligação à IgG ou uma sequência de poliaminoácidos. A primeira porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida, a segunda porção química de mascaramento é ligada ao polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo, ou a segunda porção química de mascaramento ou o polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo é ligado ao segundo domínio de extensão de meia-vida e o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida. Alguns dos construtos também incluem um ligante que liga a primeira porção química de mascaramento ao primeiro domínio de extensão de meia-vida e/ou um ligante que liga a segunda porção química de mascaramento ao polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo. O primeiro e o segundo domínios de extensão de meia-vida de alguns dos construtos também são ligados. Em alguns construtos, o primeiro e o segundo domínios de extensão de meia-vida de alguns dos construtos são ligados por um ligante. Alguns dos construtos incluem um peptídeo clivável no ligante que liga a primeira porção química de mascaramento ao primeiro domínio de extensão de meia-vida e/ou incluem um peptídeo clivável no ligante que liga a segunda porção química de mascaramento ao polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo, resultando assim em um construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado ativável. Os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados que não incluem um peptídeo clivável no ligante que liga a primeira porção química de mascaramento ao primeiro domínio de extensão de meia-vida

ou no ligante que liga a segunda porção química de mascaramento ao polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional do mesmo também são denominados como construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados não ativáveis ou construtos de polipeptídeo de IL-2 não ativáveis porque eles não incluem um peptídeo clivável. A estrutura e a composição dos construtos de polipeptídeos de IL-2 exemplificativos são fornecidas na Tabela 10.

TABELA 10

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)
4000	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM
	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM
4001	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM
	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM
4002	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM
	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM
4003	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	MM-L1-H
	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:156	MM-L2-C-L1-H
4004	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	MM-L1-H
	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:156	MM-L2-C-L1-H
4005	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	MM-L1-H
	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO 15	SEQ ID NO:156	MM-L2-C-L1-H
4006	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM
	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM

[599] São gerados também construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados que incluem um polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo, uma primeira porção química de mascaramento, uma segunda porção química de mascaramento, um primeiro domínio de extensão de meia-vida, e um segundo domínio de extensão de meia-vida, como albumina, um anticorpo ou fragmento deste (por exemplo, uma região Fc, cadeia pesada e/ou cadeia leve),

um peptídeo de ligação à albumina, um peptídeo de ligação à IgG ou uma sequência de poliaminoácidos. A primeira porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia-vida, a segunda porção química de mascaramento é ligada ao polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo, ou a segunda porção química de mascaramento ou o polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo é ligado ao segundo domínio de extensão de meia-vida e o primeiro domínio de extensão de meia-vida e o segundo domínio de extensão de meia-vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro e do segundo domínios de extensão de meia-vida. Alguns dos construtos também incluem um ligante que liga a primeira porção química de mascaramento ao primeiro domínio de extensão de meia-vida e/ou um ligante que liga a segunda porção química de mascaramento ao polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo. O primeiro e o segundo domínios de extensão de meia-vida de alguns dos construtos também são ligados. Em alguns construtos, o primeiro e o segundo domínios de extensão de meia-vida de alguns dos construtos são ligados por um ligante. Alguns dos construtos incluem um peptídeo clivável no ligante que liga a primeira porção química de mascaramento ao primeiro domínio de extensão de meia-vida e/ou incluem um peptídeo clivável no ligante que liga a segunda porção química de mascaramento ao polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo, resultando assim em um construto de polipeptídeo de IL-15 mascarado ativável. Os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados que não incluem um peptídeo clivável no ligante que liga a primeira porção química de mascaramento ao primeiro domínio de extensão de meia-vida ou no ligante que liga a segunda porção química de mascaramento ao polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional do mesmo também são denominados como construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados não ativáveis ou construtos de polipeptídeo de IL-15 não ativáveis porque eles não incluem um peptídeo clivável. A estrutura e a composição dos construtos de

polipeptídeos de IL-2 exemplificativos são fornecidas na Tabela 11.

TABELA 11

nº de Construto	Citocina ou fragmento funcional da mesma (C)	Ligante (L1)	Porção química de mascaramento (MM)	Ligante (L2)	Domínio de extensão de meia-vida (H)	Estrutura (direção N-para C-terminal)
3034	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM
	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:232	SEQ ID NO:235	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM
3035	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM
	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:233	SEQ ID NO:235	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM
3036	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	H-L1-MM
	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:234	SEQ ID NO:235	SEQ ID NO:156	H-L1-C-L2-MM
3038	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	MM-L1-H
	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:232	SEQ ID NO:235	SEQ ID NO:156	MM-L2-C-L1-H
3039	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	MM-L1-H
	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:233	SEQ ID NO:235	SEQ ID NO:156	MM-L2-C-L1-H
3040	-	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:10	-	SEQ ID NO:155	MM-L1-H
	SEQ ID NO:167	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:234	SEQ ID NO:235	SEQ ID NO:156	MM-L2-C-L1-H

EXEMPLO 2: CARACTERIZAÇÃO *IN VITRO* DE POLIPEPTÍDEOS MASCARADOS DE IL-2 E IL-15

[600] Os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados gerados no Exemplo 1 são caracterizados usando vários ensaios celulares e funcionais *in vitro*.

PRODUÇÃO

[601] Os plasmídeos que codificam os construtos (por exemplo, construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados) foram transfectados em células Expi293 (Life Technologies A14527) ou células HEK293-6E (National Research Council; NRC). As transfecções foram realizadas usando 1 mg de DNA total usando PEIpro (Polyplus Transfection, 115-100) em uma proporção de 1:1 com o DNA total. O DNA e PEI foram cada um adicionado a 50 ml de meio OptiMem (Life

Technologies 31985088) e esterilizado por filtração. O DNA e PEI foram combinados por 10 minutos e adicionados às células Expi293 com uma densidade de célula de 1,8 a 2,8 x 10^6 células/ml ou 0,85 a 1,20 x 10^6 células/m, para células expi293 ou células HEK293, respectivamente, e uma viabilidade de pelo menos 95%. A transfecção HEK293-6E foi realizada com uma densidade celular e uma viabilidade de pelo menos 95%, seguindo o mesmo protocolo usado para as transfecções Expi293. Após 5 a 7 dias, as células foram peletizadas por centrifugação a 3000 x g e o sobrenadante foi filtrado através de uma membrana de 0,2 µm. Resina de proteína A (CaptivA, Repligen CA-PRI-0005) foi adicionada ao sobrenadante filtrado e incubado por pelo menos 2 horas a 4 °C com agitação. A resina foi empacotada em uma coluna, lavada com 15 volumes de coluna de citrato 20 mM, pH 6,5, e então lavada com 15 volumes de coluna de citrato 20 mM, cloreto de sódio 500 mM, pH 6,5. A proteína ligada foi eluída da coluna com citrato 20 mM, NaCl 100 mM, pH 2,9.

[602] O título (mg/L) de construtos exemplificativos produzidos, incluindo construtos parentais (por exemplo, não mascarados) e mascarados, é fornecido na Tabela 12, abaixo.

TABELA 12

ID do Construto	Título (mg/l)	ID do Construto	Título (mg/l)	ID do Construto	Título (mg/l)	ID do Construto	Título (mg/l)
AK032	5,8	AK063	3,5	AK165	13,5	AK314	60
AK033	9,6	AK064	1,5	AK166	17,1	AK315	59,8
AK034	13,9	AK065	3,2	AK167	56,4	AK316	69,2
AK035	16,7	AK066	3,5	AK168	36,1	AK325	3,2
AK036	25	AK076	1,4	AK184	21,6	AK326	33,1
AK037	11,1	AK077	1,5	AK188	12,8	AK327	68,5
AK039	3,5	AK078	4,4	AK203	83,2	AK328	28,8
AK040	0,7	AK079	4,3	AK209	27,3	AK329	181
AK042	1,9	AK080	2,3	AK211	43,8	AK330	51.
AK043	1,1	AK081	23,5	AK212	18,2	AK341	58
AK044	15.	AK083	3,3	AK225	44,1	AK342	24
AK045	9,3	AK084	3,2	AK226	20,2	AK349	39,6
AK046	12,5	AK085	2,1	AK227	27,4	AK350	7,8

ID do Construto	Título (mg/l)	ID do Construto	Título (mg/l)	ID do Construto	Título (mg/l)	ID do Construto	Título (mg/l)
AK047	18,5	AK086	3,2	AK228	20,1	AK351	9,3
AK048	24	AK087	3,2	AK231	19,3	AK352	9,9
AK049	12,2	AK088	41	AK233	36,4	AK353	11
AK050	12,8	AK090	14,8	AK234	33,3	AK354	9,8
AK051	11,9	AK092	6,3	AK235	35,9	AK355	13,7
AK052	10.	AK094	17,1	AK252	68	AK357	13,1
AK053	15,2	AK106	10,5	AK253	41,4	AK358	12,4
AK054	11,9	AK107	0	AK304	19,9	AK359	10,4
AK055	13,2	AK109	12,6	AK305	53,2	AK360	11,1
AK056	9,2	AK110	23,8	AK306	29,3	AK361	13,7
AK057	10,8	AK111	12,7	AK307	62,9	AK362	9,3
AK058	13,5	AK112	21,6	AK308	74,5	AK363	13,2
AK059	3,7	AK113	25,3	AK309	90,8	AK364	7,9
AK060	1,2	AK114	29	AK310	44.	AK365	10,9
AK061	3,5	AK115	15.	AK311	64,9	AK366	8,3
AK062	0,6	AK163	7,5	AK312	154	AK367	10,3
AK248	47,7	AK164	4	AK313	81,2	AK368	7,1

ANÁLISE DE SDS-PAGE.

[603] Para a análise SDS-PAGE, as amostras de proteína foram feitas com 4x tampão de amostra Laemmli (BioRad Número de Catálogo 1610747). Para as amostras reduzidas, Solução TCEP Bond Breaker 0,1 M (Thermo Scientific 77720) foi adicionada e as amostras foram aquecidas por 5 minutos a 65 °C. As proteínas foram carregadas em um gel de proteína NuPage 4-12% Bis-Tris de 12 poços (Invitrogen NP0322BOX), com 4 µg de proteína carregada por poço. O gel foi corado com SimplyBlue SafeStain (Invitrogen LC6065).

[604] Conforme mostrado na Figura 8, a análise SDS-PAGE foi realizada nas amostras de fluxo passante (FT) (isto é, proteínas que não se ligaram à coluna de Proteína A) e as amostras eluídas (E) (isto é, proteínas que se ligaram à coluna de Proteína A e foram eluídas a partir da mesma) após a produção e purificação de construtos exemplificativos (AK304, AK305, AK307, AK308, AK309, AK310, AK311, AK312, AK313, AK314 e AK315). Esses dados exemplificativos demonstram que os construtos, conforme descrito neste

documento, podem ser produzidos e purificados com sucesso.

BIOENSAIOS DO REPÓRTER

[605] Os bioensaios do repórter são realizados em construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados, juntamente com construtos parentais não mascarados ou outros controles, para monitorar a ativação de uma via a jusante, como a via JAK-STAT.

[606] Em alguns estudos, células repórter HEK-Blue IL-2 (Invivogen) foram usadas para testar a ativação da via JAK-STAT de acordo com o método a seguir. A células HEK-Blue IL-2 passagem 6 (p6) (97% vivas) foram lavadas 2x com meio de ensaio (DMEM + FBS inativado por calor 10%), plaqueadas em 3 placas a 5e4 células/poço em 150 ul de meio de ensaio, e repousaram em meio de ensaio por cerca de 2 horas para permitir a aderência à placa. Cada construto testado foi diluído a 300 pM em meio de ensaio e, em seguida, diluído 1: 2 na placa. Foram adicionados 50 µl de cada diluição, para uma concentração inicial final de 75 pM. O sobrenadante de células HEK-Blue IL-2 foi colhido após 24 horas, e incubado com Quantiblue (180 ul + 20 ul de sobrenadante), mais 3 poços/placa de meio de ensaio, a 37 °C por 1 hora. A absorbância foi lida usando um Biotek Neo2 a 625 nm. Em um estudo, o construto de polipeptídeo de IL-15 mascarado exemplificativo AK248 foi testado de acordo com esse protocolo, com ou sem exposição anterior a uma protease MMP10, juntamente com IL-15 humana recombinante (rhIL-15) como um controle positivo. Conforme mostrado nas Figuras 22A e 22B, não houve ativação detectável da via JAK-STAT ao usar o construto de polipeptídeo de IL-15 mascarado AK248 (sem clivagem de protease), mas após clivagem por uma protease de ativação, fortes níveis de ativação da via JAK-STAT foram observados. Isso demonstra que um polipeptídeo de IL-15 exemplificativo pode ser mascarado eficazmente e também ativado através da clivagem por protease.

[607] Em alguns estudos, as células CTLL2 foram usadas para

testar a ativação da via JAK-STAT de acordo com o método a seguir. As células CTLL2 foram plaqueadas a 40000 células por poço em RPMI com FBS 10%. Diluições dos construtos de interesse (por exemplo, o construto de polipeptídeo de IL-15 mascarado AK248, com ou sem exposição anterior a uma protease de MMP, ou um controle positivo, como rhIL-15) foram adicionadas e incubadas a 37 graus. Após 6 horas, o reagente Bio-Glo foi adicionado e a luminescência medida com um leitor de placas BioTek Synergy Neo2.

LIGAÇÃO DO RECEPTOR

[608] A ligação dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e dos construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados gerados no Exemplo 1 é avaliada. Para os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados, em alguns experimentos, as placas de ELISA são revestidas com uma subunidade de receptor, como IL-2Rα (também denominado CD25), IL-2Rβ (também denominado CD122) ou IL- 2Rγ (também denominado CD132), ou combinações dos mesmos. Para os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados, em alguns experimentos, as placas ELISA são revestidas com uma subunidade do receptor, tal como IL-15Rα, IL-2Rβ (também denominado como CD122), ou IL-2Rγ (também denominado como CD132) ou combinações dos mesmos. As diluições de construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados ou de construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados podem se ligar à (s) subunidade (s) do receptor e são detectados usando um anticorpo de detecção anti-huFc-HRP. A ligação dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados é determinada em condições com e sem clivagem por protease.

LIGAÇÃO DO RECEPTOR NA CÉLULA

[609] A ligação do receptor na célula dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e dos construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados gerados no Exemplo 1 é avaliada. As diluições de construtos de

polipeptídeos de IL-2 mascarados ou de construtos de polipeptídeo de IL-15 podem se ligar a linfócitos de sangue periférico ou células de cultura de tecidos, como células CTLL2 e são detectados por separação de células ativadas por fluorescência (FACS) usando um anti-huFc-FITC ou anticorpo de detecção anti-albumina-FITC. A ligação dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e construtos de polipeptídeo de IL-15 é determinada em condições com e sem clivagem de protease.

AFINIDADE DE LIGAÇÃO DO RECEPTOR

[610] A afinidade de ligação dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e dos construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados gerados no Exemplo 1 é avaliada. Por exemplo, a ressonância plasmônica de superfície (SPR) é realizada à temperatura ambiente e/ou 37 °C. Os receptores IL-2 (por exemplo, IL-2Rα, lL-2Rβ, ou IL-2Rγ□ou combinações dos mesmos) são acoplados a chips CM5 (GE Healthcare) por meio de química EDC/NHS. Os receptores de IL-15 (por exemplo, IL-15Rα, lL-2Rβou IL-2Rγ□ou combinações dos mesmos) são acoplados a chips CM5 (GE Healthcare) por meio de química EDC/NHS. Construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados ou construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados fluem sobre os chips em uma faixa de concentrações para obter constantes de dissociação para taxas de ativação e desativação. A afinidade de ligação dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e dos construtos de polipeptídeo de IL-15 é determinada em com e sem clivagem de protease.

[611] Para alguns estudos SPR que testam a ligação de construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e não mascarados, Chips de Sensor de Superfície de Hidrogel de Carboximetil Dextrano Reichert foram revestidos e imobilizados com o construto de interesse (por exemplo, um construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado ou construto de polipeptídeo de IL-2 não mascarado) a 30 ug/ml em Acetato de Sódio 10 mM, pH 5,0 diluídos 1:1

em EDC e NHS. As diluições de CD25-Fc ou Fc-CD122 em PBS (CD25: 16 nM, 8 nM, 4 nM, 2 nM, 1 nM e CD122: 500 nM, 250 nM, 125 nM, 62,5 nM, 31,25 nM) foram preparadas. Usando um Reichert 4Channel SPR, diluições de CD25 ou CD122 foram fluidas sobre os clipes com o construto imobilizado para determinar a taxa ligada a 25 graus C. No equilíbrio (aproximadamente 3-4 minutos), o tampão de fluxo foi alterado para PBS, para determinar as taxas de desconto ao longo de 1 minuto. Entre cada corrida, o chip foi regenerado com glicina 10 mM, pH 2,0. Uma abordagem semelhante é feita para testar a ligação de construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados e não mascarados a parceiros de ligação apropriados em concentrações apropriadas de acordo com os ensinamentos e exemplos aqui.

[612] Figuras 9A-9D mostram resultados da análise SPR que testou a ligação de construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos (AK215 e AK216) a CD25-Fc. Figura 9A mostra a interação entre AK215 e CD25-Fc, Figura 9B mostra a interação entre AK216 e CD25-Fc, e Figura 9C mostra a interação entre um controle de IL2 humana recombinante (rhIL2) e CD25-Fc. Figura 9D fornece uma tabela que resume os dados obtidos para a constante de associação (ka), constante de dissociação (kd), constante de dissociação de equilíbrio (KD), bem como o valor de Chi^2 e o valor U para cada interação. Esses resultados demonstram que esses construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos não demonstraram ligação detectável a CD25-Fc, enquanto o controle de rhIL2 demonstrou ligação detectável.

[613] Figuras 10A-10D mostram resultados da análise SPR que testou a ligação de construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos (AK216 e AK218) a CD122-Fc. Figura 10A mostra a interação entre AK216 e CD122-Fc, Figura 10B mostra a interação entre AK218 e CD122-Fc, e Figura 10C mostra a interação entre um controle de IL2 humana

recombinante (rhIL2) e CD122-Fc. Figura 10D fornece uma tabela que resume os dados obtidos para a constante de associação (ka), constante de dissociação (kd), constante de dissociação de equilíbrio (KD), bem como o valor de Chi^2 e o valor U para cada interação. Esses resultados demonstram que esses construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos não demonstraram ligação detectável a CD122-Fc, enquanto o controle de rhIL2 demonstrou ligação detectável. Dados SPR exemplificativos adicionais são fornecidos abaixo na Tabela 13 para vários construtos testados, incluindo construtos mascarados e não mascarados. Para algumas estruturas, quando aplicável, o KD foi determinado para o construto com ou sem ter sido previamente clivado por uma protease.

TABELA 13

Construto	KD para CD25 (sem clivagem de protease)	KD para CD122 (sem clivagem de protease)	KD para CD122 (após a clivagem da protease)
rhIL2	1,2 nM	124 nM	N/A
AK032	1,76 nM	260 nM	N/A
AK033	Nenhuma ligação detectada	368 nM *	N/A
AK034	Nenhuma ligação detectada	Não determinado	N/A
AK035	Nenhuma ligação detectada	110 nM	N/A
AK042	Nenhuma ligação detectada	4,1 nM	N/A
AK049	Nenhuma ligação detectada	4,67 nM	N/A
AK056	Nenhuma ligação detectada	Não determinado	N/A
AK076	2,28 nM	Nenhuma ligação detectada	
AK077	4,77 nM	Nenhuma ligação detectada	
AK078	3,41 nM	Nenhuma ligação detectada	
AK081	1,66 nM	489 nM *	N/D
AK109	1,67 nM	Nenhuma ligação detectada	118 nM
AK110	0,911 nM	Nenhuma ligação detectada	195 nM
AK111	0,4 nM	Nenhuma ligação detectada	235 nM
AK112	0,724 nM	Nenhuma ligação detectada	Nenhuma ligação detectada
AK113	Nenhuma ligação detectada	191 nM	74,3 nM
AK114	Nenhuma ligação detectada	10,2 nM	13,8 nM
AK168	Nenhuma ligação detectada	Não determinado	175 nM
AK215	Nenhuma ligação detectada		
AK216	Nenhuma ligação detectada		
AK217	1,9 nM		

Construto	KD para CD25 (sem clivagem de protease)	KD para CD122 (sem clivagem de protease)	KD para CD122 (após a clivagem da protease)
AK218	Ligação fraca		
AK219	Ligação fraca		
AK220	Ligação fraca ou não detectada		
AK221	Ligação fraca		
AK222	Ligação fraca ou não detectada		
AK223	Nenhuma ligação detectada		
AK224	Nenhuma ligação detectada		

CLIVAGEM

[614] A taxa de clivagem dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados é avaliada através da realização de ensaios de ligação do receptor, como descrito acima, após a incubação dos construtos de peptídeo de IL-2 mascarado na presença ou ausência de uma protease, e com a protease, se houver, inativada em vários pontos no tempo, como pela adição de EDTA. A taxa de clivagem dos construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados é avaliada através da realização de ensaios de ligação do receptor, como descrito acima, após a incubação dos construtos de peptídeo de IL-15 mascarado na presença ou ausência de uma protease, e com a protease, se houver, inativada em vários pontos no tempo, como pela adição de EDTA. A taxa de clivagem também é avaliada usando eletroforese em gel de poliacrilamida redutora e não redutora (PAGE) e por espectrometria de massa total e análises de mapa de peptídeo. A taxa de clivagem também é avaliada usando um ensaio *ex vivo* em que os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados ou os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados são expostos a linfócitos de sangue periférico humano, de camundongo ou de macaco cinomolgo, ou tecido humano normal ou tecido tumoral humano.

[615] Para alguns estudos de ativação de protease, MMP10 foi diluído a 50 ng/ul em tampão de clivagem de MMP e ativado com APMA 1mM por 2 h a 37 °C. 5 µl de protease (250 ng no total) da protease ativada foram

incubados com 1 μM de construtos de citocinas mascaradas (por exemplo, construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados) e incubados a 37 graus por 2 horas. A clivagem foi avaliada por SDS-PAGE usando AnykD™ Criterion™ TGX Stain-Free™ Protein Gels. Uma abordagem semelhante é feita para testar a clivagem por outras proteases.

[616] Figura 11A representa uma estrutura exemplificativa de um polipeptídeo de IL-2 mascarado antes da clivagem (esquerda) e após (direita) por uma protease, tal como uma protease associada ao ambiente tumoral. Figura 11B representa a análise de SDS-PAGE de um construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado exemplificativo que foi incubado na ausência (pista da esquerda) ou na presença (pista da direita) da protease MMP10.

PROLIFERAÇÃO

[617] A proliferação de linhagens de células de cultura de tecidos responsivas a IL-2 e IL-15, como CTLL2, YT, TF1B, LGL, HH e CT6, após tratamento com os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados ou os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados gerados no Exemplo 1 é avaliada. Para experimentos envolvendo os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados, as células são plaqueadas em placas de cultura de tecidos de 96 poços em meio sem IL-2 por 2-4 horas e depois tratadas com os construtos de polipeptídeos IL-2 mascarados em várias concentrações. Para experimentos envolvendo os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados, as células são plaqueadas em placas de cultura de tecidos de 96 poços em meio sem IL-15 por 2-4 horas e depois tratadas com os construtos de polipeptídeos IL-15 mascarados em várias concentrações. Após incubação a 37 graus por 24-48 horas, o número de células é determinado pela adição de MTS, azul alamar, luciferase ou um reagente de detecção metabólica semelhante e a leitura colorimétrica, fluorescente ou luciferase detectada por um leitor de espectrofotômetro de placa.

[618] A proliferação de células imunes após tratamento com os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados ou os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados gerados no Exemplo 1 também é avaliada. Células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) humano, de camundongo ou de cinomolgo são tratadas com os construtos em várias concentrações e a proliferação de tipos de células, como células Natural Killer (NK), células T CD8+, células T CD4+ e/ou células Treg, é determinada por coloração para o tipo de célula particular e análise via separação de células ativadas por fluorescência (FACS). Em alguns experimentos, algumas PBMCs são tratadas com controles para comparação. Em alguns experimentos, algumas PBMCs são tratadas com aldesleucina como um controle para o tratamento com polipeptídeo de IL-2 mascarado. Em algumas experiências, os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados são testados em condições com e sem clivagem por protease (por exemplo, ativação). Em alguns experimentos, as células NK são coradas como CD45+ CD3- CD56+, as células T CD8+ são coradas como CD45+ CD3+ CD8+, as células T CD4+ são coradas como CD45+ CD3+ CD4+ CD25- e as células Treg são coradas como CD45+ CD3+ CD4+ CD25+ FOXP3+. Em alguns experimentos, as PBMCs são tratadas por um período de cinco dias. Em alguns experimentos, as PBMCs também são coradas com Ki67, um marcador de proliferação celular. Em alguns experimentos, as PBMCs são marcadas com CFSE (Sigma-Aldrich) antes do tratamento e a proliferação é medida determinando-se a extensão da diluição de CFSE. Em alguns experimentos, cada construto, assim como aldesleucina e/ou outros controles, é administrado em uma ou mais concentrações, tal como uma ou mais concentrações na faixa de 0,0001 nM a 500 nM.

ATIVAÇÃO DE STAT5

[619] A ativação do Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição 5 (STAT5) após o tratamento com os construtos de polipeptídeos de IL-2

mascarados ou os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados gerados no Exemplo 1 também é avaliada. PBMCs são tratadas com os construtos por um período de tempo especificado e, em seguida, são imediatamente fixadas para preservar a situação de fosforilação de proteínas, como STAT5. Em alguns experimentos, algumas PBMCs são tratadas com controles para comparação. Em alguns experimentos, algumas PBMCs são tratadas com aldesleucina como um controle para o tratamento com polipeptídeo de IL-2 mascarado. Em algumas experiências, os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados são testados em condições com e sem clivagem por protease (por exemplo, ativação). Em alguns experimentos, as PBMCs são tratadas por 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos ou 25 minutos. Em alguns experimentos, cada construto, assim como aldesleucina e/ou outros controles, é administrado em uma ou mais concentrações, tal como uma ou mais concentrações na faixa de 0,0001 nM a 500 nM. Em alguns experimentos, as PBMCs fixadas e permeabilizadas são, então, coradas com um anticorpo específico para STAT5 fosforilado (fosfo-STAT5) e são analisadas por citometria de fluxo. Em alguns experimentos, os níveis totais e fosforilados de STAT5 são medidos. A situação de fosfo-STAT5 de certos tipos de células, como células NK, células T CD8+, células T CD4+ e/ou células Treg, é determinada por coloração para o tipo de célula particular. Em alguns experimentos, as células NK são coradas como CD45+ CD3- CD56+, as células T CD8+ são coradas como CD45+ CD3+ CD8+, as células T CD4+ são coradas como CD45+ CD3+ CD4+ CD25- e as células Treg são coradas como CD45+ CD3+ CD4+ CD25+ FOXP3+.

[620] A ativação de STAT5 nas linhagens celulares de camundongo, tais como células CTLL-2, após o tratamento com os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados ou os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados gerados no Exemplo 1 também é avaliada. Em alguns

experimentos, algumas células CTLL-2 são tratadas com controles para comparação. Em alguns experimentos, algumas células CTLL-2 são tratadas com aldesleucina como um controle para o tratamento com polipeptídeo de IL-2 mascarado. Em algumas experiências, os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados são testados em condições com e sem clivagem por protease (por exemplo, ativação). Em alguns experimentos, as células CTLL-2 são tratadas por 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos ou 25 minutos e, em seguida, são fixadas para preservar o estado de fosforilação de proteínas, como STAT5. Em alguns experimentos, cada construto, bem como aldesleucina e/ou outros controles, é administrado em uma ou mais concentrações. Em alguns experimentos, os níveis totais e fosforilados de STAT5 são medidos.

[621] Em alguns estudos, os níveis de ativação intracelular de STAT5 (sinal pSTAT5) induzido por IL-2 foram determinados pelo seguinte método. PBMCs humanas congeladas foram descongeladas em banho-maria e adicionadas a 39 ml de meio pré-aquecido (meio RPMI1640 mais FBS 10%, 1% P/S, 1% NEA), centrifugadas e reconstituídas em meio a células 10E6/ml. As células foram plaqueadas a 5E5 por células de poço em uma placa de 96 poços. IL-2 (por exemplo, rhIL-2 ou um construto polipeptídico contendo IL-2 exemplificativo) diluída em meio foi adicionada a cada poço e incubada a 37 ºC por 20 min. As células foram então fixadas com 200 ul/poço de tampão de fixação (eBiosciences) a 4 ºC, durante a noite. Após a centrifugação, as células fixadas foram ressuspensas em 200 ul de tampão BD Phosflow frio e incubadas a 4 ºC por 30 min. Após a lavagem das células duas vezes, elas foram tratadas com Biolegend Human TruStain FcX (2,5 ul em 50 ul total por amostra em tampão de Coloração) por 5 min em gelo. Anticorpos de coloração foram adicionados; 5ul de pSTAT5-APC (pY694, BD), 10ul de CD56-BV421 (5.1H11, Biolegend), 10ul de CD4-PerCP/Cy5.5 (A161A1, Biolegend) e 10ul de CD3-FITC (UCHT1, Biolegend) e incubado por 30 min, no gelo, protegido da luz.

As células foram lavadas 2 vezes e ressuspensas e analisadas por citometria de fluxo.

[622] Figuras 12A-12D representam os resultados de estudos de ativação de STAT5, conforme descrito acima, usando os construtos exemplificativos AK032, AK035, AK041 ou rhIL-2 como um controle. Os níveis de ativação de STAT5 (%) são mostrados para células NK, células T CD8+, células T efetoras (Teff) e células T reguladoras (Treg). Os construtos AK032 e AK035 incluem um polipeptídeo de IL-2 ligado a um domínio Fc, e o construto AK041 inclui um polipeptídeo de IL-2 ligado a um domínio CD25 e um domínio CD122. Como mostrado, os construtos de polipeptídeos de IL-2 geneticamente modificados podem, em algumas modalidades, reduzir a ativação de células Treg enquanto retêm ou aumentam a ativação de células T CD8+ e células NK.

[623] Figuras 13A-13C representam os resultados dos estudos de ativação de STAT5, conforme descrito acima, usando os construtos exemplificativos AK081 e AK032. O construto AK081 com e sem exposição anterior a MMP10 foi testado. Um controle de isotipo, assim como um controle negativo sem IL-2 também foi testado. Os níveis de ativação de STAT5 (%) são mostrados para células NK, células T CD8+ e células T CD4+. Os construtos AK032 e AK081 incluem um polipeptídeo de IL-2 ligado a um domínio Fc, e o construto AK081 inclui um peptídeo clivável no ligante conectando o polipeptídeo de IL-2 ao domínio Fc. Como mostrado, o construto polipeptídico monomérico AK081 IL-2 não mascarado estimula a ativação de STAT5 de PBMCs com ou sem ativação de protease de forma semelhante ao construto polipeptídico AK032 IL-2 dimérico não mascarado.

[624] Figuras 14A-14D representam os resultados de estudos de ativação de STAT5, conforme descrito acima, usando os construtos exemplificativos AK081 e AK111, bem como controles que incluíram um rhIL-2 e um anticorpo anti-RSV. Um controle sem tratamento também foi testado. O construto AK111 é um construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado exemplificativo que inclui uma forma

de tipo selvagem de um polipeptídeo de IL-2 (exceto para uma mutação C125A). Conforme mostrado nas Figuras 14A-14C, o construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado AK111 demonstrou ativação de STAT5 reduzida em comparação com o construto de polipeptídeo de IL-2 não mascarado AK081. Figura 14D fornece EC50 (pM) e dados de fold-change para os construtos AK081, AK111, bem como o controle de rhIL-2.

[625] Figuras 15A-15D representam os resultados dos estudos de ativação de STAT5, conforme descrito acima, usando os construtos exemplificativos AK167 e AK168, assim como controles que incluíram rhIL-2 e anticorpo anti-RSV. Um controle sem tratamento também foi testado. O construto AK168 é um construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado exemplificativo que inclui uma forma mutante de um polipeptídeo de IL-2 que elimina ou reduz a ligação de CD25. O construto AK167 é uma forma parental não mascarada do construto AK168 que inclui o mesmo polipeptídeo de IL-2 mutante. Conforme mostrado nas Figuras 15A-15C, o construto AK167 não mascarado demonstrou ativação de STAT5 reduzida em comparação com o controle de rhIL-2, e o construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado AK168 não induziu ativação de STAT5 detectável. Figura 15D fornece EC50 (pM) e dados de fold-change para os construtos AK167, AK168, bem como o controle de rhIL-2. O EC50 do construto AK168 não foi detectável (nd).

[626] Figuras 16A-16D representam os resultados dos estudos de ativação de STAT5, conforme descrito acima, usando os construtos exemplificativos AK165 e AK166, bem como um controle de isotipo e um controle de IL-2-Fc, que foram (+ MMP10) ou não foram previamente expostos a a protease MMP10. O construto AK166 é um construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado exemplificativo que inclui uma forma do tipo selvagem de um polipeptídeo de IL-2 (exceto para uma mutação C125A). O construto AK165 é uma forma parental não mascarada do construto AK166 que inclui o mesmo polipeptídeo de IL-2. A chave conforme mostrado na Figura 16A também se aplica à Figura 16B, e a chave conforme

mostrado na Figura 16C também se aplica à Figura 16D. Conforme mostrado nas Figuras 16A-16D, a ativação de STAT5 foi grandemente diminuída para o construto AK166 mascarado (sem clivagem de protease), mas foi restaurada para níveis semelhantes ao controle de IL2-Fc após a exposição à protease de ativação MMP10.

[627] Figuras 17A-17C representam os resultados dos estudos de ativação de STAT5, conforme descrito acima, usando os construtos exemplificativos AK109 e AK110, assim como um controle de isotipo e um controle de IL-2-Fc, que foram (+ MMP10) ou não foram previamente expostos à protease MMP10. Os construtos AK109 e AK110 são construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos que incluem domínios de extensão de meia-vida com diferentes mutações de heterodimerização. A chave conforme mostrado na Figura 17B também se aplica à Figura 17A. Conforme mostrado nas Figuras 17A-17C, a ativação de STAT5 foi grandemente diminuída para o construto AK109 e AK110 mascarado (sem clivagem de protease), mas foi muito aumentada para níveis que se aproximam do controle de IL2-Fc após a exposição à protease de ativação MMP10.

[628] Figuras 18A-18D representam os resultados dos estudos de ativação de STAT5, conforme descrito acima, com o uso de construtos AK211, AK235, AK253, AK306, AK310, AK314 e AK316, assim como um controle de rhIL-2. Isso inclui construtos que são construtos parentais, não mascarados (AK235, AK253, AK306, AK310, AK314) que incluem várias mutações que modulam a ligação de CD25. Figura 18D fornece dados de EC50 para cada um dos construtos testados, bem como o controle de rhIL-2.

[629] Figuras 19A-19D representam os resultados dos estudos de ativação de STAT5, conforme descrito acima, usando os construtos AK081, AK167, AK216, AK218, AK219, AK220 e AK223 que foram ativados por protease, assim como um controle de rhIL-2. Um controle sem tratamento também foi testado. Isso

inclui construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados (AK216, AK218, AK219, AK220 e AK223) que incluem várias mutações que modulam a ligação de CD25. Os construtos foram previamente expostos a uma protease de ativação antes de testar sua capacidade de ativar STAT5. Figura 19D fornece dados de EC50 para cada um dos construtos testados, bem como o controle de rhIL-2.

[630] Figuras 20A-20C representam os resultados dos estudos de ativação de STAT5, conforme descrito acima, usando os construtos AK081, AK189, AK190 e AK210, bem como um controle anti-RSV. Isso inclui construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados (AK189, AK190, AK210) que incluem um polipeptídeo de IL-2 com uma mutação C125A e incluem a mesma sequência de peptídeo clivável (RAAAVKSP; SEQ ID NO: 121), mas tendo diferentes sequências de ligante devido a diferenças nos resíduos de aminoácidos no terminal N da sequência de clivagem da protease. A chave conforme mostrado na Figura 20A também se aplica às Figuras 20B e 20C.

[631] Figuras 21A-21C representam os resultados dos estudos de ativação de STAT5, conforme descrito acima, usando os construtos AK167, AK191, AK192 e AK193, assim como um controle anti-RSV. Isso inclui construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados (AK189, AK190, AK210) que incluem um polipeptídeo de IL-2 tendo R38A, F42A, Y45A, E62A e C125A mutações e incluem a mesma sequência de peptídeos cliváveis (RAAAVKSP; SEQ ID NO: 121), porém tendo sequências de ligantes diferentes devido às diferenças nos resíduos de aminoácidos do terminal N da sequência de clivagens de protease. A chave conforme mostrado na Figura 21A também se aplica às Figuras 20B e 20C.

EXEMPLO 3: CARACTERIZAÇÃO *IN VIVO* DE POLIPEPTÍDEOS DE IL-2 E IL-15 MASCARADOS

FARMACOCINÉTICA

[632] A farmacocinética dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e dos construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados gerados no

Exemplo 1 é avaliada *in vivo* usando modelos de camundongo.

[633] Os camundongos são tratados por via intravenosa ou subcutânea com os construtos e a concentração do construto no plasma é medida ao longo do tempo. Em alguns experimentos, alguns camundongos são tratados com controles para comparação. Em alguns experimentos, alguns camundongos são tratados com aldesleucina como um controle para tratamento com polipeptídeo de IL-2 mascarado. Em alguns experimentos, os camundongos tratados têm tumores. Em alguns experimentos, os camundongos tratados não têm tumor. Em alguns experimentos, os camundongos são tratados com os construtos e o sangue é coletado em vários momentos ao longo do tratamento, o que pode incluir a coleta de sangue antes do início do tratamento e seu processamento para obter plasma. Em alguns experimentos, o sangue é coletado em vários pontos de tempo ao longo de duas semanas, três semanas ou quatro semanas ou mais de tratamento. Em alguns experimentos, a concentração plasmática média dos construtos administrados, bem como aldesleucina e/ou outros controles, é medida. Construtos de polipeptídeo de IL-2 mascarado são detectados nas amostras de plasma após a diluição em PBS Tween com IL-2- e ELISAs específicos de Fc humano e são quantificados usando uma curva padrão gerada para cada construto. Construtos de polipeptídeo de IL-15 mascarado são detectados nas amostras de plasma após a diluição em PBS Tween com IL-15- e ELISAs específicos de Fc humano e são quantificados usando uma curva padrão gerada para cada construto. A percentagem de construtos de comprimento total e clivados é determinada por Western blot com anti-huFc-HRP e anti-huIL-2-HRP e por espectrometria de massa de peptídeo e massa total.

[634] A farmacocinética dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e dos construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados em tumores também é avaliada *in vivo* usando modelos de camundongo. Os camundongos

com tumores são tratados por via intravenosa ou subcutânea com os construtos e a concentração do construto nos tumores dos camundongos é avaliada. Em alguns experimentos, alguns camundongos são tratados com controles para comparação. Em alguns experimentos, alguns camundongos são tratados com aldesleucina como um controle para tratamento com polipeptídeo de IL-2 mascarado. Os tumores são analisados quanto à presença dos construtos, bem como a presença de proteases particulares. Em alguns experimentos, os tumores são analisados quanto à presença e porcentagem de construtos de comprimento total e clivadas.

[635] Alguns estudos farmacocinéticos foram realizados de acordo com o seguinte método. Camundongos fêmeas C57BL/6 foram adquiridos a Charles River Laboratories e tinham 8 a 10 semanas de idade no início do estudo. Células tumorais MC38 (5 $x10^5$ células por camundongo) foram injetadas por via subcutânea no flanco direito de cada camundongo. Ao atingir ostumores de ~ 100 mm^3 (dia 0), os camundongos receberam uma dose intravenosa única de 2 mg/kg do construto de interesse (por exemplo, um construto de polipeptídeo de IL-2 parental não mascarado, um construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado, ou um construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado não clivável) em PBS. Os construtos testados incluem, por exemplo, AK032, AK081, AK111, AK167, AK168, AK191, AK197, AK203, AK209 e AK211. O plasma foi coletado em 5 min, dias 1, 2 e 5 após a dosagem. Os níveis de fármaco foram determinados usando ELISAs utilizando IgG anti-humano (clone M1310G05, Biolegend) como o anticorpo de captura e vários anticorpos de detecção. HRP ou anticorpos de detecção conjugados com biotina contra IgG humana (ab97225, Abcam) ou CD122 (clone 9A2, Ancell) e IL-2 (Poly5176, Biolegend) foram utilizados para detectar os níveis de fármacos totais e não clivados, respectivamente.

[636] Figuras 23A-23D descrevem resultados de estudos

farmacocinéticos realizados, como descrito acima, em camundongos com tumor usando os construtos AK032, AK081, AK111, AK167 e AK168, bem como um controle anti-RSV. Figura 23A fornece uma representação simplista da estrutura de cada um dos construtos testados. Conforme indicado, AK111 e AK168 são construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos. Os construtos AK167 e AK168 incluem mutações (R38A, F42A, Y45A e E62A) que eliminam ou reduzem a ligação ao CD25. Figura 23B mostra os níveis de Fc no plasma (µg/ml) pela detecção de IgG humana, Figura 23C mostra os níveis de Fc-CD122 no plasma (µg/ml) pela detecção de CD122 humano, e a Figura 23D mostra os níveis de Fc-IL2 no plasma (µg/ml) pela detecção de IL-2 humana.

[637] Figuras 24A-24D descrevem resultados dos estudos farmacocinéticos realizados, conforme descrito acima, em camundongos com tumor usando os construtos AK167, AK191 AK197, AK203, AK209 e AK211, assim como um controle anti-RSV. Figura 24A fornece uma representação simplista da estrutura de cada um dos construtos testados. Como indicado, AK168, AK191, AK197, AK203 e AK209 são construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos que cada um inclui uma sequência de peptídeo clivável diferente no ligante que conecta o polipeptídeo de IL-2 ao domínio de extensão de meia-vida. Figura 24B mostra os níveis de Fc no plasma (µg/ml) pela detecção de IgG humana, Figura 24C mostra os níveis de Fc-IL2 no plasma (µg/ml) pela detecção de IL-2 humana, e a Figura 24D mostra os níveis de Fc-CD122 no plasma (µg/ml) pela detecção de CD122 humana. Conforme mostrado nas Figuras 24B, 24C e 24D, os níveis de Fc, níveis de Fc-IL2 e níveis de Fc-CD122 no plasma são semelhantes entre os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados testados.

BIOATIVIDADE EM CAMUNDONGOS

[638] A bioatividade *in vivo* dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e dos construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados geradas

no Exemplo 1 é avaliada *in vivo* usando modelos de camundongo, como camundongos C57BL/6. Os camundongos são tratados com os construtos e a bioatividade *in vivo* é avaliada. Em alguns experimentos, alguns camundongos são tratados com controles para comparação. Em alguns experimentos, alguns camundongos são tratados com aldesleucina como um controle para tratamento com polipeptídeo de IL-2 mascarado. Em alguns experimentos, os camundongos tratados têm tumores. Em alguns experimentos, os camundongos que são tratados não têm tumor. Em alguns experimentos, a expansão dependente da dose de células do sistema imunológico é avaliada em camundongos. Em alguns experimentos, os camundongos são tratados com várias doses de um construto, aldesleucina ou outro controle. Em alguns experimentos, os ratos são tratados ao longo de duas semanas. O sangue é coletado dos camundongos em vários pontos de tempo e, em seguida, é corado com anticorpos para marcadores de células imunes de interesse. Em alguns experimentos, a cinética longitudinal da proliferação e expansão de certos tipos de células circulantes, como células T CD8+, células NK e células Treg, também é determinada, bem como a proporção de células T CD8+ e células NK para células Treg CD4+ CD25+ FoxP3+. Em alguns experimentos, os camundongos são avaliados quanto a vazamento vascular, como por meio da avaliação de edema e infiltração de linfócitos em certos órgãos como o pulmão e o fígado, conforme determinado pelo peso úmido do órgão e histologia.

[639] Em alguns estudos, o vazamento vascular foi avaliado a fim de avaliar os potenciais efeitos relacionados à toxicidade mediados por terapias baseadas em IL-2 realizando o seguinte método. Estudos de toxicidade de dose repetida foram conduzidos usando camundongos C57BL/6 fêmeas que foram adquiridos de Charles River Laboratories e tinham 8 a 10 semanas de idade pesando 18 a 22 gramas no início do estudo. Grupos de 5 camundongos receberam injeções intraperitoneais diárias de construtos de IL-2 mascarados e

não mascarados em PBS diariamente por 4 ou 5 dias. Os construtos testados incluíram AK081, AK111, AK167 e AK168. Um anticorpo de controle também foi administrado como controle. Duas horas após a última dose, todos os camundongos receberam uma injeção intravenosa de 0,1 ml de azul de Evans 1% (Sigma, nº cat. E2129) em PBS. Duas horas após a administração do azul de Evans, os camundongos foram anestesiados e perfundidos com heparina 10 U/ml em PBS. Baço, pulmão e fígado foram colhidos e fixados em 3 ml de PFA a 4% 2 dias a 4 °C antes de medir a absorvância do sobrenadante a 650 nm com NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) como um indicador de vascular vazamento de azul de Evans. Os órgãos fixados foram incluídos em parafina, seccionados e corados com hematoxilina e eosina. Os estudos histopatológicos e a quantificação foram realizados por NovoVita Histopath Laboratory, LLC. (Allston, MA) de acordo com os procedimentos padrão. Figuras 30A-30D representam os resultados de um estudo *in vivo*, conforme descrito acima para avaliar o vazamento vascular usando os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos AK111 e AK168, bem como os construtos de polipeptídeo de IL-2 não mascarados AK081 e AK167, e um anti- Controle RSV. A Figura30A mostra a porcentagem (%) de perda de peso corporal, e as Figuras 30B, 30C e 30D mostram o peso em gramas do fígado, pulmão e baço, respectivamente, para cada um.

[640] O vazamento vascular, conforme indicado pela medição da extensão do vazamento de corante para os tecidos, também foi avaliado para os construtos AK081, AK111, AK167 e AK168, juntamente com um controle anti-RSV, com resultados mostrados nas Figuras 31A e 31B para o fígado e pulmão, respectivamente. A extensão do vazamento de corante foi medida com base na absorbância a 650 nm.

[641] O vazamento vascular, conforme indicado pela medição da extensão da invasão perivascular de células mononucleares no fígado e no

pulmão, também foi avaliado para os construtos AK081, AK111, AK167 e AK168, juntamente com um controle anti-RSV, com resultados mostrados nas Figuras 32A e 32B para o fígado e pulmão, respectivamente. O número médio de células mononucleares no fígado (Figura 32A) e o número médio de células mononucleares no pulmão (Figura 32B) representados para cada um. Como mostrado na Figura 32B, por exemplo, os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados AK111 e AK168 não resultaram em um número detectável de células mononucleares no pulmão, ao contrário dos construtos não mascarados AK081 e AK167.

FENÓTIPO DE CÉLULA IMUNE INFILTRANTE

[642] O fenótipo de células imunes que infiltram tumores *in vivo* em modelos de camundongos tratados com os construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados ou os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados gerados no Exemplo 1 é avaliado. Os camundongos são tratados com os construtos e o fenótipo das células imunes que se infiltram no tumor é avaliado. Em alguns experimentos, alguns camundongos são tratados com controles para comparação. Em alguns experimentos, alguns camundongos são tratados com aldesleucina como um controle para tratamento com polipeptídeo de IL-2 mascarado. Ratos com tumores são tratados com um construto, aldesleucina ou outro controle, e tumores, tecidos como fígado, pulmão e baço, e sangue, são coletados em vários pontos de tempo após a dose inicial, como cinco dias, sete dias, ou dez dias após a dose inicial. Em alguns experimentos, as células imunes são isoladas de tumores, tecidos e sangue e estão sujeitas a avaliação fenotípica usando citometria de fluxo. Em alguns experimentos, as células imunes isoladas são avaliadas usando marcadores de interesse, como aqueles para células T CD8+, células T CD8+ de memória, células NK ativadas, células T CD4+ e células Treg CD4+.

[643] Em alguns estudos, o fenótipo de células imunes que

infiltram tumores *in vivo* foi avaliado usando o seguinte método. Camundongos fêmeas C57BL/6 foram adquiridos a Charles River Laboratories e tinham 8-10 semanas de idade no início do estudo. As células tumorais MC38 (5 x10^5 células por camundongo) foram injetadas subcutaneamente no flanco direito de cada camundongo. Após atingir tumores com ~100 mm^3 de tamanho (dia 0), os camundongos receberam uma única dose intravenosa de 2 mg/kg do construto de interesse (por exemplo, um construto de polipeptídeo de IL-2 parental não mascarado, um construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado ou um construto de polipeptídeo de IL-2 mascarado não clivável) em PBS. No dia 5, os camundongos foram sacrificados por asfixia com CO2 e os tumores, fígados, baços e sangue foram coletados. As suspensões de células foram preparadas a partir de baços por ruptura mecânica e passando por um filtro de células de 40 µm. Os tecidos tumorais foram digeridos enzimaticamente usando reagentes Miltenyi Tumor Dissociation Kit (Miltenyi nº cat. 130-096-730) e o dissociador GentilMACS (Miltenyi) foi usado para as etapas de dissociação mecânica. Os glóbulos vermelhos no baço e nas suspensões de células tumorais e no sangue foram lisados usando tampão ACK (Gibco nº cat. A10492). As suspensões de células foram coradas com os seguintes anticorpos: CD45 (clone 30-F11, eBioscience), CD3 (clone 2C11, Biolegend), CD8 (clone 53-6.7, BD Biosciences), CD4 (clone RM-45, BD Biosciences), FOXP3 (MF-14, Biolegend), CD25 (3C7, Biolegend), CD44 (clone IM7, eBioscience) e NKp46 (29A1.4, eBioscience). A aquisição de dados foi realizada no citômetro de fluxo MACSQuant Analyzer (Milenyi) e os dados foram analisados usando o FlowJo.

[644] Resultados de estudos que testam as respostas *in vivo* das porcentagens de CD4, CD8, NK e Treg no baço, sangue e tumor, conforme descrito acima, usando os construtos AK032, AK081, AK111, AK167 e AK168, bem como um controle de IgG anti-RSV, são mostrados nas Figuras 25A-25L. AK111 e AK168 são construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados

exemplificativos.

[645] Resultados de estudos que testam as respostas *in vivo* das porcentagens de CD4, CD8, NK e Treg no baço, sangue e tumor, realizados conforme descrito acima, usando os construtos AK167, AK168, AK191, AK197, AK203, AK209 e AK211, assim como um controle de IgG anti-RSV, são mostrados nas Figuras 26A-26L. AK168, AK191, AK197, AK203 e AK209 são construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos que incluem, cada um, uma sequência peptídeos cliváveis diferente no ligante que conecta o polipeptídeo de IL-2 ao domínio de extensão de meia-vida. A análise estatística foi realizada usando ANOVA Unidirecional em comparação com o construto AK211 não clivável.

[646] Resultados de estudos que testam as respostas *in vivo* das porcentagens de CD4, CD8, NK e Treg no baço, sangue e tumor, conforme descrito acima, usando AK235, AK191, AK192, AK193, AK210, AK189, AK190 e Os construtos AK211 são mostrados nas Figuras 27A-27L. AK191, AK192, AK193, AK210, AK189 e AK190 são construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos que incluem, cada um, uma sequência peptídeos cliváveis no ligante que conecta o polipeptídeo de IL-2 ao domínio de extensão de meia-vida. A sequência de ligação também difere entre esses construtos, dependendo da sequência de ligação utilizada. AK189, AK190 e AK210 incluem um polipeptídeo de IL-2 com uma mutação C125A e AK191, AK192 e AK193 incluem um polipeptídeo de IL-2 com mutações C125A, R38A, F42A, Y45A e E62A. O construto AK235 é um construto não mascarado e o construto AK211 inclui uma sequência ligante não clivável. A análise estatística foi realizada usando ANOVA Unidirecional em comparação com o construto AK211 não clivável.

[647] Os resultados de estudos que testam a ativação de células T *in vivo* no baço, sangue e tumor, conforme descrito acima, usando os

construtos AK235, AK191, AK192, AK193, AK210, AK189, AK190 e AK211, conforme descrito acima, são mostrados nas Figuras 28A-28I. A ativação de células T foi medida como a intensidade média de fluorescência (MFI) de CD25 em células T CD8+, células T CD4+ ou células FoxP3+ no baço, sangue e tumor. A análise estatística foi realizada usando ANOVA Unidirecional em comparação com o construto AK211 não clivável.

CLIVAGEM *IN VIVO*

[648] A clivagem *in vivo* de construtos de citocinas mascaradas (por exemplo, construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados ou construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados) é avaliada. Em alguns estudos, um anticorpo de controle é administrado para comparação. Em alguns estudos, a clivagem *in vivo* é avaliada pela administração do construto de interesse em um camundongo e, após um certo período de tempo, captura de IgG humana e, em seguida, medição dos níveis de, por exemplo, IgG humana, CD122 e IL-2 ou IL -15.

[649] Em alguns estudos que testam a clivagem *in vivo* de construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados, os níveis de fármacos (ou seja, os níveis do construto administrado, incluindo subprodutos de clivagem) foram determinados usando ELISAs utilizando IgG anti-humana (clone M1310G05, Biolegend) como o anticorpo de captura e vários anticorpos de detecção. Anticorpos de detecção conjugados a HRP ou biotina contra IgG humana (ab97225, Abcam) ou CD122 (clone 9A2, Ancell) e IL-2 (Poly5176, Biolegend) foram utilizados para detectar os níveis de fármacos totais e não clivados, respectivamente. As concentrações de IL-2 clivada e liberada são calculadas subtraindo não clivada (isto é, intacta) das concentrações totais do fármaco. Figuras 29A-29D representam os resultados de estudos que testam a clivagem *in vivo* dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos AK168 (sequência de peptídeo clivável: MPYDLYHP; SEQ ID NO: 96) e AK209

(sequência de peptídeo clivável: VPLSLY; SEQ ID NO: 135) O construto AK167 é um construto polipeptídico de IL-2 clivável não mascarado que inclui o mesmo polipeptídeo de IL-2 que o construto AK168 mascarado. Conforme mostrado nas Figuras 29B-29D, os construtos mascarados (AK168 e AK209) e não mascarados (AK167) foram efetivamente clivados e ambas as sequências de peptídeos cliváveis foram clivadas. Figura 29E representa os resultados de um estudo farmacocinético da concentração total de IgG no plasma (µg/ml) para os níveis totais dos construtos AK167, AK168 e AK209 e para os níveis de formas não clivadas de cada construto.

ERRADICAÇÃO DO TUMOR E INIBIÇÃO DA METÁSTASE

[650] A capacidade dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e dos construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados gerados no Exemplo 1 para promover a erradicação do tumor e inibir a metástase é avaliada *in vivo* usando modelos de camundongo, tais como modelos de tumor singênicos MC38, CT26 e B16F10.

[651] Os camundongos são implantados com células tumorais por via subcutânea, e os tumores podem crescer até um tamanho palpável. Camundongos com tumor são tratados com os construtos de IL-2 mascarados ou os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados e o volume do tumor é medido ao longo do tratamento. Em alguns experimentos, alguns camundongos são tratados com controles para comparação. Em alguns experimentos, alguns camundongos são tratados com aldesleucina como um controle para tratamento com polipeptídeo de IL-2 mascarado. O volume do tumor é medido periodicamente ao longo do tratamento. Em alguns experimentos, o peso corporal também é medido periodicamente ao longo do tratamento. Em alguns experimentos, as amostras de plasma são produzidas ao longo do tratamento e analisadas quanto à farmacocinética, farmacodinâmica, clivagem e marcadores sanguíneos, como aqueles para células T CD8+, células T CD8+ de memória,

células NK ativadas, células T CD4+ e células Treg CD4+.

[652] A capacidade dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e dos construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados para inibir metástases também é avaliada *in vivo* usando modelos de camundongos adequados para estudos de metástases, tais como modelos de tumor CT26 singênico para avaliar metástases pulmonares. Os camundongos são implantados com células tumorais por via subcutânea. Em alguns experimentos, os tumores podem crescer até um tamanho palpável antes do tratamento. Em alguns experimentos, o tratamento começa antes que os tumores cresçam até um tamanho palpável. Os camundongos portadores de tumor são tratados com os construtos de IL-2 mascarados ou os construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados e são avaliados quanto à metástase de células tumorais em tecidos como pulmões, fígado e nódulos linfáticos.

[653] Em alguns estudos, um modelo de tumor singênico foi usado para avaliar a capacidade dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados para reduzir o volume do tumor de acordo com o método a seguir. Camundongos fêmeas C57BL/6 foram adquiridos a Charles River Laboratories e tinham 8 a 10 semanas de idade no início do estudo. As células tumorais MC38 (5 x105 células por camundongo) foram injetadas subcutaneamente no flanco direito de cada camundongo. Ao atingir os tumores de tamanho ~ 125 mm3 (dia 0), os camundongos foram randomizados para receber doses de 2 mg/kg de AK081, AK111, AK167 ou AK168, ou um anticorpo anti-RSV como controle, em PBS. Os camundongos foram administrados por via intraperitoneal, três vezes por semana, em 6 doses. O volume do tumor foi calculado (Comprimento*(Largura^2)/2) usando paquímetros com mostrador e os pesos corporais foram registrados duas vezes por semana. Figuras 33A e 33B mostram resultados de um estudo de modelo de tumor singênico que avaliou o volume do tumor e o peso corporal ao longo do tratamento. Como mostrado na Figura 33A,

o tratamento usando construtos de polipeptídeos de IL-2 exemplificativos, incluindo os construtos mascarados AK111 e AK168, resultou na inibição do crescimento tumoral ao longo do tempo em comparação com o controle anti-RSV. Como mostrado na Figura 33B, houve uma falta geral de redução do peso corporal observada quando os camundongos foram tratados com os construtos mascarados AK111 e AK168.

BIOATIVIDADE EM MACACOS CINOMOLGOS

[654] A bioatividade *in vivo* dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e dos construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados gerados no Exemplo 1 é avaliada *in vivo* em macacos cinomolgos. Os macacos cinomolgos são tratados com os construtos e a bioatividade, farmacocinética e clivagem *in vivo* são avaliadas. Em alguns experimentos, alguns macacos são tratados com controles para comparação. Em alguns experimentos, alguns macacos são tratados com aldesleucina como um controle para tratamento com polipeptídeo de IL-2 mascarado. Em alguns experimentos, os macacos são tratados com várias doses do construto, aldesluecina ou outro controle. O sangue é coletado dos macacos em vários pontos de tempo e então avaliado para certos tipos de células, como células T CD8+, células T CD8+ de memória, células NK ativadas, células T CD4+ e células Treg CD4+ e/ou marcadores de interesse, como para a dose-resposta de linfócitos totais, Ki67+, e de CD25 solúvel. Em alguns experimentos, a cinética longitudinal da proliferação e expansão de certos tipos de células T e NK circulantes é avaliada. Em algumas experiências, a farmacocinética e a clivagem dos construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados e dos construtos de polipeptídeos de IL-15 mascarados são determinadas por ELISA, PAGE e espectrometria de massa.

[655] Para testar o perfil de segurança de construtos de polipeptídeos de IL-2 mascarados exemplificativos em primatas não humanos, um estudo de variação de dose é realizado de acordo com o seguinte método.

Grupos de 3 macacos cinomolgos machos (Macaca fascicularis) são aleatoriamente designados a receber uma única dose em bolus intravenosa de 2 ml/kg de proteínas de polipeptídeo de IL-2 mascarado ativáveis (isto é, cliváveis) ou proteínas de polipeptídeo de IL-2 mascarado não cliváveis a 10, 30 e 100 nmol/kg em tampão de citrato de sódio 100 mM (pH 5,5). Um terceiro grupo recebe a proteína clivável parental não mascarada a 3, 10 e 30 nmol/kg como controle positivo. Esse terceiro grupo é dosado em uma faixa inferior para compensar a maior potência das moléculas parentais não mascaradas. As doses são calculadas em moles para contabilizar as diferenças no peso molecular. As amostras de sangue são coletadas antes da dosagem e 1, 24, 48, 72, 96, 168, 264 e 336 horas após a dosagem. Um analisador hematológico automatizado é usado para monitorar as alterações nos subconjuntos de linfócitos e na química do soro. Os níveis totais e intactos (ou seja, não clivados) do fármaco são medidos a partir do plasma usando ELISA personalizado, conforme descrito acima. Os níveis de CD25 solúvel são medidos com um ELISA (sistemas R&D, nº cat. DR2A00) para monitorar a estimulação imunológica. Os níveis plasmáticos de citocinas inflamatórias são quantificados usando o ensaio de eletroquimioluminescência multiplexado personalizado (Meso Scale Discovery). A pressão arterial é monitorada como um indicador da síndrome de vazamento vascular. PK é analisada usando um ELISA que captura IL-2 e detecta Fc humano e por um ELISA que captura Fc humano e detecta Fc humano.

[656] A presente invenção não se destina a ser limitada em escopo às modalidades particulares divulgadas, que são fornecidas, por exemplo, para ilustrar vários aspectos da invenção. Várias modificações nas composições e métodos descritos irão se tornar evidentes a partir da descrição e dos ensinamentos deste documento. Tais variações podem ser praticadas sem se afastar do verdadeiro escopo e espírito da divulgação e se destinam a cair dentro do escopo da presente divulgação.

IX. SEQUÊNCIAS

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
1	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT
3	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLQC LEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
4	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT
5	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFAFAMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
6	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLQC LEEALKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT
7	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFAQSIISTLT
8	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNGAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFAQSIISTLT
9	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSW DNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPP WENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLIC T
10	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVS QASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPIS LQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQ
11	GGSSPPMPYDLYHPSGP
12	GSPMPYDLYHP
13	GSPPMPYDLYHPSGP
14	GSPSMPYDLYHPSGP
15	GPPSGSSPMPYDLYHPSGGG
16	GSSGGPPGGMPYDLYHPSGGG
17	SGSPSGSGGGMPYDLYHPSGGG
18	GPPGPPGSSGMPYDLYHPSGGG
19	GSSSGPPGPPSMPYDLYHPSGGG
20	PA

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
21	GGGGSGGGGSGGGGS
22	PSGPSAGGAA
23	GGPPASAGS
24	GSPPAGGAP
25	GPGSGSGGAA
26	GGGGSGGGGS
27	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
28	PGSGS
29	GGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG
30	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
31	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
32	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
33	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
34	GGSSPP
35	SGP
36	GSP
37	GSPP
38	GSPS
39	GPPSGSSP
40	GSSGGPPGG
41	SGSPSGSGGG
42	GPPGPPGSSG
43	SGGG
44	GSSSGPPGPPS
45	GGS
46	GGGSSGGS
47	GGSGG
48	GGGS
49	GS
50	GSGGGSSGGS
51	GSSGGS
52	GGGSSGGSG
53	GGSAGGS
54	GHS
55	GPS
56	GAS

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
57	SGG
58	SGGSGG
59	SSG
60	GGGSGG
61	GG
62	GGG
63	SHGG
64	HGGG
65	SGAA
66	SGPA
67	GGSGGS
68	GGSGGP
69	GGSGGG
70	GSGGPGPS
71	SGPPGSS
72	SSGGSGP
73	SSPSPSGG
74	SPGGSS
75	GGPGSSP
76	SGPPGGPSS
77	GPGPGSPPGGSS
78	SGPP
79	PGSPSSS
80	PSPGGPS
81	GGPPS
82	PSPPSS
83	SGGPGP
84	GPSPGS
85	GSPGPSP
86	PSSGGSS
87	SGSSGP
88	GGSSSPP
89	GSPGSP
90	PPPS
91	APPPS
92	AAPPPS

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
93	SAPPPS
94	SSGP
95	SSPGP
96	MPYDLYHP
97	GGIGQLTA
98	DLGRFQTF
99	DSGGFMLT
100	TSVLMAAP
101	TSEFVFAPDQ
102	KLVLPVLP
103	KPILFFRL
104	ANQLKG
105	QSQLKE
106	HEQLTV
107	PANLVAPDP
108	PAPGVYPGP
109	APAGLIVPYN
110	PQALVA
111	VGNLNF
112	VANLLYE
113	VYNLMD
114	TFNIKQ
115	DLWKLLP
116	PGSTKRA
117	QQYRALKS
118	YVPRAVL
119	GVNKWPT
120	LAQAVRSS
121	RAAAVKSP
122	DLLAVVAAS
123	VQTVTWPD
124	AIPMSIPP
125	GYEVHHQK
126	VHHQKLVF
127	IRRVSYSF
128	MPYDLYHPILFFRL

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
129	GGIGQLTSVLMAAP
130	DSGGFMLTLVLPVLP
131	TSEFVFAPDLGRFQTF
132	TSTSGRSANPR
133	TSTSGRSANPG
134	TSTSGRSANPH
135	VPLSLY
136	TSASGASASAA
137	PSSPGGGSSP
138	ISSGLLSGRSDNH
139	ISSGLLSGRSDDH
140	ISSGLLSGRSDIH
141	ISSGLLSGRSDQH
142	ISSGLLSGRSDTH
143	ISSGLLSGRSANP
144	ISSGLLSGRSDNP
145	ISSGLLSGRSANPRG
146	AVGLLAPPGGLSGRSDNH
147	AVGLLAPPGGLSGRSDDH
148	AVGLLAPPGGLSGRSDIH
149	AVGLLAPPGGLSGRSDQH
150	AVGLLAPPGGLSGRSDTH
151	AVGLLAPPGGLSGRSANP
152	AVGLLAPPGGLSGRSDNP
153	AVGLLAPPSGRSANPRG
154	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG
155	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG
156	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
157	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSANSALSYMYWYQQKPDQSPKLWVHGTSNLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHHWSNTQWTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
158	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYFMNWVRQAPGQGLEWMGRVDP EQGRADYAEKFKKRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRAMDNYGFAYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP EEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
159	MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
160	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFCQSIISTLT
161	CGGHQYERRGGC
162	CSGHQYERREGC
163	CGGHYFERHGGC
164	CSGHYFERHEGC
165	CSFHQYERHEGC
166	MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKI EDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILAN NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
167	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
168	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
169	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
170	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
171	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNL PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLF

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQGLKCASLQKFGERAFK AWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISS KLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVGSKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYAR RHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCE LFE QLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAED CLSVF LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNGRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGK KLV AASQAALGL
172	LAEAKVLANRELDKYGVSDYYKNLINNAKTVEGVKALIDEILAALP
173	DICLPRWGCLW
174	RLIEDICLPRWGCLWEDD
175	DCAWHLGELVWCT
176	NKFRGKYK
177	NARKFYKG
178	FYWHCLDE
179	FYCHWALE
180	FYCHTIDE
181	AQQNAFYQVLNMPNLNADQRNGFIQSLKDDPSQSANVLGEAQKLNDSQAPK
182	ADAQQNKFNKDQQSAFYEILNMPNLNEEQRNGFIQSLKDDPSQSTNVLGEAKKLN ESQAPK
183	ADNNFNKEQQNAFYEILNMPNLNEEQRNGFIQSLKDDPSQSANLLAEAKKLNESQA PK
184	ADNKFNKEQQNAFYEILHLPNLNEEQRNGFIQSLKDDPSQSANLLAEAKKLNDAQA PK
185	ADNKFNKEQQNAFYEILHLPNLTEEQRNGFIQSLKDDPSVSKEILAEAKKLNDAQAP K
186	VDNKFNKEQQNAFYEILHLPNLNEEQRNAFIQSLKDDPSQSANLLAEAKKLNDAQA PK
187	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYD GSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREDWLGEADYGM DVWGQGTTVTVSS
188	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKIS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQATQFPTFGQGTKVEIKR
189	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYD GSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGEQWRGFDYW GQGTTVTVSS
190	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKIS

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQATQFPTFGQGTKVEIKR
191	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYD GSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQEQWRLAFDY WGQGTTVTVSS
192	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKIS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQATQFPTFGQGTKVEIKR
193	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYD GSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAVAGTGRDYYY YGMDVWGQGTTVTVSS
194	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKLISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK R
195	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYD GSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSYYDSSGYYY GEDFDYWGQGTTVTVSS
196	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKIS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTSQFPTFGQGTKVEIKR
197	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYD GSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREEWELEDYGMD VWGQGTTVTVSS
198	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKIS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTTQFPTFGQGTKVEIKR
199	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREDFDSHYGMDV WGQGTTVTVSS
200	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKIS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTTQFPTFGQGTKVEIKR
201	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYD GSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNWGSDAFDIW GQGTTVTVSS
202	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKIS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQVTQFPTFGQGTKVEIKR
203	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYD GSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDDWFGEADYGM DVWGQGTTVTVSS
204	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKIS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTTQFPTFGQGTKVEIKR
205	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYD GSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRISITPFDYWGQ GTTVTVSS
206	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKR
207	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGD SDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARQQVAGMLDYWGQ GTTVTVSS

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
208	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKR
209	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYD GSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDDFWSDYPFDY WGQGTTVTVSS
210	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKIS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTTQFPTFGQGTKVEIKR
211	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYD GSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREEWFGEADYGM DVWGQGTTVTVSS
212	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKIS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTTQFPTFGQGTKVEIKR
213	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYD GSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAVAGTGRDYYY YGMDVWGQGTTVTVSS
214	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKLISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK R
215	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYD GSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSYYDSSGYYFG EDFDYWGQGTTVTVSS
216	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKIS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQVTQFPTFGQGTKVEIKR
217	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYD GSNEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTVAGTGRDYYY YGMDVWGQGTTVTVSS
218	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKLISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK R
219	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSHTFGQGTKLEISR
220	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGD SDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGGNWNCFDYWGQ GTLVTVSS
221	GMLSLAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRL MAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQK QEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQAFRTLTGH
222	QKLTTVDI
223	CQKLTTVDIC
224	SHYFER
225	CSHYFERC
226	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVS QASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
227	LNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSE PQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQLQDP REPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLN HCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSL PSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEW SHPIHWGSNTSKENPFLFALEAV
228	TLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFS EEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKL SESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRY TFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNT
229	TLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFS EEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVI
230	SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFCQSIISTLT
231	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSW DNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPP WENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLIC TGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETS
232	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT TPSLKCIRDPALVHQRPAPP
233	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT TPSLKCIRDP
234	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT TPSLKCIR
235	SGGSGGGGSGGGSGGGGSLQ
236	SGRSA
237	SGRSANA
238	SGRNAQ
239	SGRNAQVR
240	SGRSDN
241	SGRSDNPN
242	GSGKSA
243	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
244	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
245	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLQC LEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
246	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
247	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFAFAMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
248	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLQC LEEALKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT
249	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT
250	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNGAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFAQSIISTLT
251	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFCQSIISTLT
252	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKEPEWVSSISGS GSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLKPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTQV TVSS
253	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKEPEWVSSISGS GSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLKPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTQV TVSS
254	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLKPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTQVTVSS
255	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLKPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLV TVSS
256	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLV TVSS
257	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GSDTLYADSVKGRETISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLV TVSS
258	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GSDTLYADSVKGRETISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLV TVSS
259	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GSDTLYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSGQGTLV TVSS
260	TSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLE EALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	RWITFAQSIISTLT
261	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVS QASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPIS LQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
262	GSGPDSGGFMLTSGPAP
263	GSSPPGDSGGFMLTSGP
264	DSGGFMLTS
265	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
266	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGPDSGGFMLTSGPAPTSSSTKKTQLQ LEHLLL DLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAM PKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
267	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFE NLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
268	GSGP
269	GPAP
270	ISSGLLGGLSGRSDQP
271	ISSGLLSGRSDQG
272	ISSGLLSGRSDQA
273	ISSGLLSGRSDSP
274	ISSGLLSGRSDTP
275	ISSGLLSGRSDMP
276	ISSGLLSGRSD
277	ISSGLLSGRSDQP
278	ISSGLLGGLSGRSDNP
279	ISSGLLSSGGLSGRSDQP
280	ISSGLLSSGGLSGRSDNP

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
281	ISSGLLSGRS
282	ISSGLLSGRSESP
283	ISSGLLSGRSEQP
284	ISSGLLSGRSEQH
285	LSSGLLSGRSDQP
286	LSSGLLGGLSGRSDQP
287	LSSGLLSGRSDQG
288	LSSGLLSGRSDQA
289	LSSGLLSGRSDSP
290	LSSGLLSGRSDTP
291	LSSGLLSGRSDMP
292	LSSGLLSGRSD
293	GKQLRVVNEYSSMDNMLLG
294	LSSGLLGGLSGRSDNP
295	LSSGLLSSGGLSGRSDQP
296	LSSGLLSSGGLSGRSDNP
297	GKQLRVVNEYSSEDNMLLG
298	LSSGLLSGRSESP
299	LSSGLLSGRSEQP
300	LSSGLLSGRSEQH
301	MPYDLYH
302	LSGRSDNH
303	GGGSSP
304	SGGP
305	SGPSGSPG
306	GSIPVSLRSG
307	GPSGPAGLKGAPG
308	GPPGPAGMKGLPG
309	GYVADAPK
310	KKLADEPE
311	GGSRPAHLRDSGK
312	SFTQARVVGG
313	VHMPLGFLGPRQARVVN
314	LSGRSDNHSPLGLAGS
315	VPLSLYSG

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
316	IPESLRAG
317	IPVSLRSG
318	SGSGGSPVPLSLYSGGP
319	GGGSSPVPLSLYSGGP
320	GGSSPPVPLSLYSGPSGSPG
321	GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG
322	GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG
323	PGPGP
324	SGGCGGHQYERRGGC
325	SGGCSGHQYERREGC
326	SGGCGGHYFERHGGC
327	SGGCSGHYFERHEGC
328	SGGCSFHQYERHEGC
329	PSGSS
330	GSPG
331	GGSPGG
332	GGPGGP
333	GGSG
334	GSPPGG
335	GPGSPG
336	GSSPPG
337	GGP
338	SGPGSGS
339	GGSSPPGGGSSGGGSGP
340	SGPGSGS
341	SGSGGSP
342	IYDQKT
343	AHNYKT
344	MMDQAN
345	MLGEFVSE
346	GLVALRGA
347	KEHKYKAE
348	GGSSPPGGGSSGGGSGPGSGS
349	GGSSPPVPLSLYSGPGSGS
350	GNPMGSEPVNFKQLRVVNGGP

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
351	GNPMGSEPVNFKLLRVVNGGP
352	GNPMGSDPVNFKQLRVVNGGP
353	GNPMGSDPVNFKLLRVVNGGP
354	GGSSPPMPYDLYHPSGPSGSPG
355	GGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPG
356	RQARVVG
357	LGGSGRSNAQVRLE
358	LGGSGRKASLSLE
359	SGRIGFLRTA
360	SGAIGFLRTA
361	RPARSGRSAGGSVA
362	VTGRGDSPASS
363	PRFKIIGG
364	LSGRIGFLRTA
365	LSGRSNAMPYDLYHP
366	LSGRSNAGGIGQLTA
367	LSGRSNAVPLSLY
368	LSGRSNADSGGFMLT
369	LSGRSNAHEQLTA
370	LSGRSNARAAAVKSP
371	LSGRSNATSVLMAAP
372	VPLSLYLSGRSNA
373	DSGGFMLTLSGRSNA
374	GGIGQLTALSGRSNA
375	MPYDLYHPLSGRSNA
376	HEQLTVLSGRSNA
377	RAAAVKSPLSGRSNA
378	TSVLMAAPLSGRSNA
379	IPVSLRSGRSNAQRLE
380	VPLSLYRQARVVG
381	DSGGFMLTRQARVVG
382	GGIGQLTARQARVVG
383	MPYDLYHPRQARVVG
384	HEQLTVRQARVVG
385	RAAAVKSPRQARVVG
386	TSVLMAAPRQARVVG

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
387	KQLRVVNEYSSMDNMLLG
388	KQLRVVNEYSSEDNMLLG
389	KQLRVVNGYSSEDNMLLG
390	KQLRVVGGLVHLKNTMET
391	TRDRLDEVNFKQLRVVNG
392	TRDRLDEVNFKLLRVVNG
393	TRDRLDPVNFKQLRVVNG
394	TRDRLDPVNFKLLRVVNG
395	NPMGSEPVNFKQLRVVNG
396	NPMGSEPVNFKLLRVVNG
397	NPMGSDPVNFKQLRVVNG
398	NPMGSDPVNFKLLRVVNG
399	TYSRSKYLATA
400	TYSRSRYLATA
401	KQLRVVNEYSSE
402	KQLRVVNGYSSE
403	KQLRVVGGLVAL
404	KQLRVVNGLVAL
405	SPGRVVGGLVAL
406	PQPRTYSRSRYL
407	PQPRTTSRSRYL
408	VVNEYSSSRGPYH
409	VVNEYSSERGPYH
410	NKVSMSSSRGPYH
411	NKVSMSSTRGPYH
412	APAMMRGSVILTV
413	APAMMEGSVILTV
414	RGSVIITVQTVTW
415	RGSVILTVQTVTW
416	GTRDRLDEVNFKQLRVVNGGP
417	GTRDRLDEVNFKLLRVVNGGP
418	GTRDRLDPVNFKQLRVVNGGP
419	GTRDRLDPVNFKLLRVVNGGP
420	RKGKALAAYRLE
421	RKGKAGAAYRLE
422	RQARVVGGLVAL

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
423	GGVRGPRFKIIGG
424	GGVRGPRVKIIGG
425	VTGRGDSHSLTTN
426	VTGRGDSPSLTTN
427	TGHGQASQGLLDR
428	TGHGQASSGLLDR
429	KQLRVVNENLENY
430	KQLRVVNGNLENY
431	SNVNDVANYNFF
432	SNVNDVSNYNFF
433	IDFNAAQNLYEK
434	IDFNAAYNLYEK
435	IQWNAGQPLQER
436	IQWNAPQPLQER
437	SMDNRLLGLFGE
438	SMDNMLLGLFGE
439	VPIDDPQDLLEG
440	VPIDDPEDLLEG
441	IPENLPPGLPLT
442	IPENLPPLLPLT
443	QPPSLTKNQVSL
444	QPPSLTRNQVSL
445	DSHSLTKNQVSL
446	DSHSLTTNQVSL
447	KAIQLTKNQVSL
448	KAIQLTYNQVSL
449	AEPWTNRNTDGS
450	AEPWTVRNTDGS
451	KQLRVVNG
452	KQLRVVTGRGDSP
453	KQLRVVNGRGDSP
454	PSSRRRVVRKGVS
455	PSSRRRVNRKGVS
456	SPGRVVTGRGDSP
457	SPGRVVGGRGDSP
458	NSGRAVTGRGDSP

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
459	NSGRAVTYRGDSP
460	TGHGQPSSRRRVN
461	TGHGQASSRRRVN
462	TGHGQSSSRGPYH
463	TGHGQASSRGPYH
464	RGSVILTKNQVSL
465	RGSVILTVNQVSL
466	SPGRVVGINYWLA
467	SPGRVVGGNYWLA
468	SPGRVVGSNKGAI
469	SPGRVVGGNKGAI
470	PGARGRAPNHAVV
471	PGARGRAFNHAVV
472	PGARGNAFNNLDR
473	PGARGRAFNNLDR
474	VSNKYISNNEQLP
475	VSNKYFSNNEQLP
476	KVSNKALHVTNI
477	KVSNKALPVTNI
478	VTGRGPSPDVPLT
479	VTGRGDSPDVPLT
480	TGHGQRSSNIRTS
481	TGHGQASSNIRTS
482	TGHGQHSSNIANI
483	TGHGQASSNIANI
484	TGHGQASRNDYSY
485	TGHGQASSNDYSY
486	KALHVTNRNTDGS
487	KALHVTNINTDGS
488	RVVRKKVSNKALP
489	RVVRKGVSNKALP
490	RQARVVGINYWLA
491	RQARVVGGNYWLA
492	GKQLRVVNGYSSEDNMLLGGP
493	GKQLRVVGGLVHLKNTMETGP
494	AGQPKQLRVVNG

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
495	AGQPLQLRVVNG
496	AGQPLQERVVNG
497	AGQPKQERVVNG
498	GTANKQLRVVNG
499	GTANKQLHVVNG
500	GTANIQLRVVNG
501	GTANIQLHVVNG
502	GKQLRVVNEYSSMDNMLLGGP
503	GKQLRVVNEYSSEDNMLLGGP
504	KQLRTVAGLAGK
505	KQLRTVNGLAGK
506	KQLRVVAGLAGK
507	KQLRVVNGLAGK
508	GIKYKQLRVVNG
509	GIKYKYLRVVNG
510	GIKYLQLRVVNG
511	GIKYLYLRVVNG
512	THLDLTYSRSKYLATA
513	THLDLTPSRSKYLATA
514	THLDLTYSRSRYLATA
515	THLDLTPSRSRYLATA
516	TYSRSKYLAPANGNAE
517	TYSRSKYLATANGNAE
518	TYSRSRYLAPANGNAE
519	TYSRSRYLATANGNAE
520	DPVNFKQLRVVNEYSSE
521	DPVNFKQLRVVNGYSSE
522	DPVNFKKLRVVNEYSSE
523	DPVNFKKLRVVNGYSSE
524	RKGKAGAAKNLNEKDY
525	RKGKAGAAKNLYEKDY
526	RKGKAGAAQNLNEKDY
527	RKGKAGAAQNLYEKDY
528	VTGRGDSHSLTKNQVSL
529	VTGRGDSHSLTTNQVSL
530	VTGRGDSPSLTKNQVSL

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
531	VTGRGDSPSLTTNQVSL
532	TGHGQASSERSSNIRTS
533	TGHGQASSERSSNSRTS
534	TGHGQASSERSSTIRTS
535	TGHGQASSERSSTSRTS
536	GISSGLLSGRSDQPSGP
537	GGSGISSGLLSGRSDQPSGP
538	DPVNFKLLRVVNEYSSE
539	DPVNFKLLRVVNGYSSE
540	DPVNFKQLRVVGGLVAL
541	DPVNFKQLRVVNGLVAL
542	DPVNFKLLRVVGGLVAL
543	DPVNFKLLRVVNGLVAL
544	KQLRVQNGDSTE
545	KQLRVVNNDATE
546	KQLRVVNGDSTE
547	ISNNKQLRVVNG
548	ISNNKQLPVVNG
549	ISNNEQLRVVNG
550	ISNNEQLPVVNG
551	KVSNKQLRVVNG
552	KVSNKQLPVVNG
553	KVSNKALRVVNG
554	KVSNKALPVVNG
555	KQLRVQNNDATE
556	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT
557	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSI ISTLT
558	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTM LNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQ KERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQG YRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
559	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQSIISTLT
560	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT
561	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFAFAMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQSIISTLT
562	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLTPSGPSAGGAAEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSANSALSYM YWYQQKPDQSPKLWVHGTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYC HHWSNTQWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
563	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSW DNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPP WENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLIC TGGPPASAGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYFMNWVRQAPGQG LEWMGRVDPEQGRADYAEKFKKRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRA MDNYGFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
564	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSW DNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPP WENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLIC TGSPPAGGAPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYFMNWVRQAPGQG LEWMGRVDPEQGRADYAEKFKKRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRA MDNYGFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
565	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLTGPGSGSGGAAEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSANSALSYM YWYQQKPDQSPKLWVHGTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYC HHWSNTQWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
566	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRA NISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEI SQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRV KPLQ
567	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSI ISTLTGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQD TSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFE ARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQ
568	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT
569	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
570	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNGAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT
571	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
572	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHL LLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
573	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQ LQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEV LNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSII STLT
574	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSS

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFAQSIISTLT
575	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQ SIISTLT
576	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHF DPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
577	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHL LLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
578	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQ LQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEV LNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQS IISTLT
579	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	PQLICTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSS STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFAQSIISTLT
580	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLTGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECK RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTT EMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHR GPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
581	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAY KEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYY QCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
582	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGT MLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPE EQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCV QGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
583	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLTGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCEC KRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKT TEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALH RGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
584	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMA YKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVT PQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY YQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
585	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGSSGGPPGGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSR ANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDS QKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISW EISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVR VKPLQ
586	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGSPSGSGGGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNS RANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPD SQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQ
587	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGPPGPPGSSGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNS RANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPD SQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQ
588	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGSSSGPPGPPSMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYN SRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAP DSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNI SWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEF QVRVKPLQ
589	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	VEFLNRWITFAQSIISTLTGSSGGPPGGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRA NISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEI SQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRV KPLQ
590	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQSIISTLTSGSPSGSGGGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSR ANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDS QKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISW EISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVR VKPLQ
591	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQSIISTLTGPPGPPGSSGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSR ANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDS QKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISW EISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVR VKPLQ
592	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQSIISTLTGSSSGPPGPPSMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSR ANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDS QKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISW EISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVR VKPLQ
593	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRA NISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEI SQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRV KPLQ
594	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGSSGGPPGGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSR ANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDS QKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISW EISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVR VKPLQ
595	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGSPSGSGGGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNS RANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPD SQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQ
596	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGPPGPPGSSGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNS RANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPD SQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQ VRVKPLQ
597	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGSSSGPPGPPSMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYN SRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAP DSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNI SWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEF QVRVKPLQ
598	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSI ISTLTGSSGGPPGGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQ DTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCR

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	EGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEF EARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQ
599	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSI ISTLTSGSPSGSGGGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGAL QDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVL CREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHL EFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQ
600	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSI ISTLTGPPGPPGSSGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGAL QDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVL CREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHL EFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQ
601	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSS HSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQ PQLICTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSI ISTLTGSSSGPPGPPSMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGA LQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVL CREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHL EFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQ
602	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRA NISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEI

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	SQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRV KPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
603	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPGSGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQ TCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTL KQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQ
604	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPMPYDLYHPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
605	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
606	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPSMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
607	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
608	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
609	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFE

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	NLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQ
610	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRA NISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF
611	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGSSGGPPGGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSR ANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDS QKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF
612	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGSPSGSGGGGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNS RANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPD SQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF
613	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGPPGPPGSSGMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNS RANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPD SQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF
614	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGSSSGPPGPPSMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYN SRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAP DSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDF
615	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT
616	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
617	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQD TSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFE ARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQ
618	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT
619	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
620	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDT SCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFE ARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQ
621	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYDTTPPVLDSDGSFFLVSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT
622	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
623	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	SPGGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDT SCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFE ARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQ
624	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVEGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLT
625	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
626	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDT SCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFE ARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQ
627	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTPGPGPMPYDLYHPSGGCGGHQYERRGGC
628	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTPGPGPMPYDLYHPSGGCSGHQYERREGC
629	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTPGPGPMPYDLYHPSGGCGGHYFERHGGC
630	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	TIVEFLNRWITFAQSIISTLTPGPGPMPYDLYHPSGGCSGHYFERHEGC
631	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTPGPGPMPYDLYHPSGGCSFHQYERHEGC
632	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTPSGSSMPYDLYHPSGGCGGHQYERRGGC
633	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTPSGSSMPYDLYHPSGGCSGHQYERREGC
634	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTPSGSSMPYDLYHPSGGCGGHYFERHGGC
635	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTPSGSSMPYDLYHPSGGCSGHYFERHEGC
636	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTPSGSSMPYDLYHPSGGCSFHQYERHEGC
637	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFE NLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
638	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQD TSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFE ARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWS QPLAFRTKPAALGKD
639	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDT SCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFE ARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWS QPLAFRTKPAALGKD
640	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDT SCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFE ARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWS QPLAFRTKPAALGKD
641	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDT SCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFE ARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWS QPLAFRTKPAALGKD
642	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQSIISTLTGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANI SCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKL TTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEIS QASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVK PLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
643	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKH

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	LQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRA NISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEI SQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRV KPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
644	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFE NLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQ
645	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEILCLLLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHL QCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFCQSIISTLT
646	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEILLLLLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHL QCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFIQSIISTLT
647	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEILCLFLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFCQSIISTLT
648	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEILLLFLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHL QCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFIQSIISTLT
649	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLCLLLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFCQSIISTLT
650	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLLLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFIQSIISTLT
651	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEILLLLLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHL QCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFAQSIISTLT
652	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEILLLFLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHL QCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFAQSIISTLT
653	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLLLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQSIISTLT
654	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLCLFLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFCQSIISTLT
655	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLFLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFIQSIISTLT
656	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLFLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQSIISTLT
657	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	SPGAPTSSSTKKTQLQLEILCLLLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFCQSIISTLT
658	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEILLLLLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHL QCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFIQSIISTLT
659	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEILLLLLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHL QCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFAQSIISTLT
660	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEILCLFLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFCQSIISTLT
661	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEILLLFLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFIQSIISTLT
662	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGAPTSSSTKKTQLQLEILLLFLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQSIISTLT
663	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYDTTPPVLDSDGSFFLVSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
664	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPGSGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQ TCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	LRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTL KQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
665	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVEGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSL SPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
666	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPGSGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQ TCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTL KQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
667	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
668	GGSSPPMPYDLYHPSGPGSGS
669	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHFDPRDVVSNINVFV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
670	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
671	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGPGSGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFE NLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
672	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	LSPGGISSGLLSGRSDNHSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
673	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGAVGLLAPPGGLSGRSDNHSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGIN NYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
674	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT FKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
675	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
676	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSPGGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTA MLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
677	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPRAAAVKSPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
678	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGPGGPRAAAVKSPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
679	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGRAAAVKSPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTA MLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
680	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPRAAAVKSPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
681	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGPGGPRAAAVKSPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
682	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGHEQLTVSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRML TFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
683	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPHEQLTVSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
684	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPPGGHEQLTVSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
685	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGHEQLTVSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAML TAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
686	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPHEQLTVSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTA MLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
687	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPPGGHEQLTVSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTA MLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
688	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSGPDSGGFMLTSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
689	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGPGSPGDSGGFMLTSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
690	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSSPPGDSGGFMLTSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
691	GISSGLLSGRSDNHGGP
692	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGPGSPGDSGGFMLTSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPK LTAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
693	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSSPPGDSGGFMLTSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
694	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGISSGLLSGRSDNHSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
695	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGAVGLLAPPGGLSGRSDNHSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGIN NYKNPKLTAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS NINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
696	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSPGGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
697	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLT AKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
698	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGRAAAVKSPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
699	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPK LTAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
700	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
701	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEERLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
702	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTEKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
703	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFNMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
704	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
705	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
706	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFRMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
707	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFAFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
708	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFAMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
709	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
710	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TGMLTFKFAMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
711	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTA MLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
712	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPGSGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQ TCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTL KQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
713	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGISSGLLSGRSDNHGGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
714	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGISSGLLSGRSDNHGGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TAMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
715	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
716	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGGPPSGSSPMPYDLYHPSGGGAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDT SCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCRE GVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFE

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	ARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWS QPLAFRTKPAALGKD
717	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT FKFYMPKKATELKHLQCLEERLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
718	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT EKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
719	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT FKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
720	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT AKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
721	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSL SPG
722	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT FKFRMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
723	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT SKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
724	GISSGLLSGRSDNPSGP

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
725	GGSGISSGLLSGRSDNPSGP
726	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGSPGVPLSLYSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLT AKFAMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
727	SGS
728	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGRAAAVKSPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
729	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGISSGLLSGRSSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRML TSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
730	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGISSGLLSGRSSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
731	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGISSGLLSGRSDNPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
732	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGISSGLLSGRSDNPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
733	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGISSGLLSGRSDQPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
734	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGISSGLLSGRSDQPSGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINV IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
735	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGKQLRVVNEYSSMDNMLLGGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
736	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGKQLRVVNEYSSEDNMLLGGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
737	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGKQLRVVNGYSSEDNMLLGGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
738	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGKQLRVVGGLVHLKNTMETGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
739	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGTRDRLDEVNFKQLRVVNGGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
740	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGTRDRLDEVNFKLLRVVNGGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
741	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGTRDRLDPVNFKQLRVVNGGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
742	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGTRDRLDPVNFKLLRVVNGGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
743	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGNPMGSEPVNFKQLRVVNGGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
744	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGNPMGSEPVNFKLLRVVNGGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
745	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGNPMGSDPVNFKQLRVVNGGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
746	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGNPMGSDPVNFKLLRVVNGGPAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQCLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
747	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV HPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECE ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
748	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	LSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESD VHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
749	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV HPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECE ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDP ALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMP SKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
750	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV HPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECE ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVE HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDP ALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS
751	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPGGGSSGGGSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV HPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECE ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
752	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEH ADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA LVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPS KSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
753	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPMPYDLYHPSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPMSVEH ADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA LVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS
754	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	LSPGGGSSPPVPLSLYSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELE EKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
755	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFE NLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDP GGPSPVPLSLYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSS LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
756	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFE NLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDS GSGGSPVPLSLYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTS SLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT S
757	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFE NLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDG GGSSPVPLSLYSGGPITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSS LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
758	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPVPLSLYSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHP SCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGITCPPPMSVEHA DIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAL VHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPS KSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
759	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPVPLSLYSGPSGSPGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHP SCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGITCPPPMS VEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR DPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQL MPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
760	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPVPLSLYSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELE EKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPM SVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS
761	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSSPPVPLSLYSGPGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS CKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELE EKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSITCPPPM SVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQ LMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
762	PGPGPMPYDLYHPSGGCGGHQYERRGGC
763	PGPGPMPYDLYHPSGGCSGHQYERREGC
764	PGPGPMPYDLYHPSGGCGGHYFERHGGC
765	PGPGPMPYDLYHPSGGCSGHYFERHEGC
766	PGPGPMPYDLYHPSGGCSFHQYERHEGC
767	PSGSSMPYDLYHPSGGCGGHQYERRGGC
768	PSGSSMPYDLYHPSGGCSGHQYERREGC
769	PSGSSMPYDLYHPSGGCGGHYFERHGGC
770	PSGSSMPYDLYHPSGGCSGHYFERHEGC
771	PSGSSMPYDLYHPSGGCSFHQYERHEGC
772	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG
773	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
774	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG
775	APTSSSTKKTQLQLEILCLLLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFCQSIISTLT
776	APTSSSTKKTQLQLEILLLLLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFIQSIISTLT
777	APTSSSTKKTQLQLEILCLFLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFCQSIISTLT
778	APTSSSTKKTQLQLEILLLFLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFIQSIISTLT
779	APTSSSTKKTQLQLEHLCLLLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFCQSIISTLT
780	APTSSSTKKTQLQLEHLLLLLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFIQSIISTLT
781	APTSSSTKKTQLQLEILLLLLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFAQSIISTLT
782	APTSSSTKKTQLQLEILLLFLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFAQSIISTLT
783	APTSSSTKKTQLQLEHLLLLLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
784	APTSSSTKKTQLQLEHLCLFLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFCQSIISTLT
785	APTSSSTKKTQLQLEHLLLFLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFIQSIISTLT
786	APTSSSTKKTQLQLEHLLLFLQMILNGILNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
787	APTSSSTKKTQLQLEILCLLLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFCQSIISTLT
788	APTSSSTKKTQLQLEILLLLLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFIQSIISTLT

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
789	APTSSSTKKTQLQLEILLLLLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFAQSIISTLT
790	APTSSSTKKTQLQLEILCLFLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFCQSIISTLT
791	APTSSSTKKTQLQLEILLLFLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFIQSIISTLT
792	APTSSSTKKTQLQLEILLLFLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFAQSIISTLT
793	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYDTTPPVLDSDGSFFLVSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG
794	SG
795	PGSG
796	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVEGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSL SPG
797	GISSGLLSGRSSGP
798	GGSGISSGLLSGRSSGP
799	GSG
800	GISSGLLSGRSDNHSGP
801	GGAVGLLAPPGGLSGRSDNHSGP
802	GSPGVPLSLYSGP
803	GGSSPPVPLSLYSGP
804	GGSPGGVPLSLYSGP
805	GGSSPPRAAAVKSPSGP
806	GGPGGPRAAAVKSPSGP
807	GGSGRAAAVKSPSGP
808	GGSGHEQLTVSGP
809	GGSSPPHEQLTVSGP
810	GSPPGGHEQLTVSGP
811	GSGPDSGGFMLTSGP
812	GPGSPGDSGGFMLTSGP
813	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTSKFYMPKKATELKHLQ CLEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	FLNRWITFAQSIISTLT
814	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFAMPKKATELKHLQC LEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
815	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEERLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
816	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTEKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT
817	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFNMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT
818	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
819	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
820	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFRMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT
821	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFAFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
822	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFAMPKKATELKHLQC LEESLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFAQSIISTLT
823	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT TPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTA AIVPGSQLPGMPSKSPSTGTTEISSHESSHGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQL MPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
824	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT TPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAAS
825	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT TPSLKCIRDPALVHQRPAPPS
826	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVS QASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPIS LQVVHVETHRSNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI SLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
827	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVS QASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPIS LQVVHVETHRSNISWEISQASHYFEDHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKWKQEWI SLATLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
828	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE

SEQ ID	SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDOS
	NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFE NLRLMAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LKQKQEWISLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
829	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFE NLRLMAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFEDHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LKWKQEWISLATLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD
830	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGPGSGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFE NLRLMAPISLQVVHVETHRSNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLT LKQKQEWISLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD

REIVINDICAÇÕES

1. CITOCINA MASCARADA caracterizada por compreender:

a) uma porção química de mascaramento; e

b) uma citocina ou fragmento funcional mesma,

em que a porção química ligada ao fragmento de citocina ou funcional da mesma por meio de um primeiro ligante.

2. CITOCINA MASCARADA caracterizada por compreender:

a) uma primeira porção química de mascaramento;

b) uma citocina ou fragmento funcional da mesma,

em que a porção química de mascaramento é ligada ao fragmento de citocina ou funcional da mesma por meio de um primeiro ligante; e

c) uma segunda porção química de mascaramento,

em que a segunda porção química de mascaramento é ligada ao fragmento de citocina ou funcional da mesma por meio de um primeiro ligante.

3. CITOCINA MASCARADA caracterizada por compreender:

a) um primeiro domínio de extensão de meia vida e um segundo domínio de extensão de meia vida;

b) uma porção química de mascaramento; e

c) um fragmento de citocina ou funcional do mesmo,

em que a porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia vida,

em que citocina ou fragmento funcional da mesma é ligado ao segundo domínio de extensão de meia vida, e

em que o primeiro domínio de extensão de meia vida e o segundo domínio de meia vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro domínio e segundo domínios de extensão de meia vida.

4. CITOCINA MASCARADA caracterizada por compreender:

a) um primeiro domínio de extensão de meia vida e um segundo

domínio de extensão de meia vida;

b) uma primeira porção química de mascaramento e uma segunda porção química de mascaramento; e

c) um fragmento de citocina ou funcional do mesmo,

em que a primeira porção química de mascaramento é ligada ao primeiro domínio de extensão de meia vida,

em que a segunda porção química de mascaramento é ligada ao fragmento de citocina ou funcional da mesma por meio de um primeiro ligante,

em que ou a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou o fragmento funcional da mesma é ligado ao segundo domínio de extensão de meia vida,

em que o primeiro domínio de extensão de meia vida e o segundo domínio de meia vida contêm modificações que promovem a associação do primeiro domínio e segundo domínios de extensão de meia vida.

5. CITOCINA MASCARADA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender adicionalmente um domínio de extensão de meia vida que é ligado ou a uma porção química de mascaramento ou à citocina ou ao funcional da mesma.

6. CITOCINA MASCADA, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por compreender um domínio de extensão de meia vida que é ligado ou à primeira porção química de mascaramento ou à segunda porção química de mascaramento

7. CITOCINA MASCARADA, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pela porção química de mascaramento ser ligada ao primeiro domínio de extensão de meia vida por meio de um primeiro ligante; e/ou em que a citocina ou fragmento funcional é ligada ao segundo domínio de extensão de meia vida por meio de um segundo ligante.

8. CITOCINA MASCARADA, de acordo com a reivindicação 4,

caracterizada por:

a) a primeira porção química de mascaramento ser ligada ao primeiro domínio de extensão de meia vida por meio de um primeiro ligante; e/ou

b) ou a segunda porção química de mascaramento ou a citocina ou o fragmento funcional da mesma ser ligado ao segundo domínio de extensão de meia vida.

9. CITOCINA MASCARADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pela citocina ou fragmento funcionamento da mesma ser um polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional da mesma.

10. CITOCINA MASCARADA, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo polipeptídeo de IL-2 ou fragmento funcional da mesma compreender:

a) sequências de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1 a 8, 160, 230, 243 a 251, 260, 775 a 792 e 813 a 822; ou

b) uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais dentre as substituições de aminoácido a seguir em qualquer uma das SEQ ID NOs: 1 a 8, 160, 243 a 251, 260, 775 a 792 e 813 a 822: H16I, L18C, D20A, D20L, D20F, N29L, R38A, F42A, F42K, F42E, F43A, Y45A, Y45N, Y45R, E62A, E62R, E62S, L72G, L80F, R81D, L85V, I86V, I92F e C125S.

11. CITOCINA MASCARADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 5, 7, 9 e 10, caracterizada pela porção química de mascaramento compreender uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 9, 10, 161 a 165, 187 a 218, 221 a 229, 231 e 261.

12; CITOCINA MASCARADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 4, 6, e 8 a 10, caracterizada pela porção química de mascaramento compreender uma sequências de aminoácidos selecionada do

grupo que consiste em SEQ ID NOs: 9, 10, 161 a 165, 187 a 218, 221 a 229, 231 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 9, 10, 161 a 165, 187 a 218, 221 a 229, 231 e 261, e em que a sequência de aminoácidos da primeira porção química de mascaramento e a segunda porção química de mascaramento são diferentes.

13. CITOCINA MASCARADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pela citocina ou fragmento funcionamento da mesma ser um polipeptídeo de IL-15 ou fragmento funcional da mesma.

14. CITOCINA MASCARADA, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo polipeptídeo de IL-15 ou o fragmento funcional da mesma compreender a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 167.

15. CITOCINA MASCARADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 5, 7, 13 e 14, caracterizada pela porção química de mascaramento compreender uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 10, 161 a 165, 219 a 229, 232 a 234, 261 e 823 a 825.

16. CITOCINA MASCARADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 4, 6, 8, 13 e 14, caracterizada por:

a) a primeira porção química de mascaramento compreender uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 232 a 234 e 823 a 825, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 10, 161 a 165, 219 a 229 e 261;

b) a primeira porção química de mascaramento compreender uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161 a 165, 219 a 229 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste

em SEQ ID NOs: 232 a 234 e 823 a 825;

c) a primeira porção química de mascaramento compreender uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se um ou mais dentre as seguintes substituições de aminoácido na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 232 a 234 e 823 a 825: R24A, R26A, K34A, S40A, L42A e P67A, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 10, 161 a 165, 219 a 229 e 261; ou

d) a primeira porção química de mascaramento compreender uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 10, 161 a 165, 219 a 229 e 261, e a segunda porção química de mascaramento compreende uma sequência de aminoácidos produzida introduzindo-se uma ou mais dentre as seguintes substituições de aminoácido na sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 232 a 234 e 823 a 825: R24A, R26A, K34A, S40A, L42A e P67A.

17. CITOCINA MASCARADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5, 6 e 9 a 16, caracterizada pelo domínio de extensão de meia-vida ser um anticorpo ou fragmento do mesmo.

18. CITOCINA MASCARADA, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo anticorpo ou fragmento do mesmo ser um domínio cristalizável de Fragmento (domínio de Fc) ou fragmento do mesmo.

19. CITOCINA MASCARADA, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreender a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154.

20. CITOCINA MASCARADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3, 4 e 7 a 19, caracterizada pelo primeiro domínio de extensão de meia vida ser um primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo, e o segundo domínio de extensão de meia vida é um segundo anticorpo ou fragmento do

mesmo.

21. CITOCINA MASCARADA, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo primeiro anticorpo ou fragmento do mesmo ser um primeiro domínio Fc ou fragmento do mesmo, e o segundo anticorpo ou fragmento do mesmo é um segundo domínio Fc ou fragmento do mesmo.

22. CITOCINA MASCARADA, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada por:

a) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156;

b) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155;

c) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 154;

d) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156;

e) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 265;

f) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a

sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616;

g) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 616, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 155;

h) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 158;

i) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 158, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 157;

j) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774;

k) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 774, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796;

l) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 619;

m) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende

a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 619, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721;

n) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772;

o) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 772, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 721;

p) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 622;

q) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 622, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793;

r) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773;

s) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 773, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 793;

t) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a

sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625;

u) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796;

v) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 156;

w) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625; ou

x) o primeiro domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 625, e o segundo domínio de Fc ou fragmento do mesmo compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 796.

23. CITOCINA MASCARADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 5 e 9 a 22, caracterizada pelo primeiro ligante compreender um primeiro peptídeo clivável.

24. CITOCINA MASCARADA, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo primeiro peptídeo clivável compreender uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 96 a 153, 236 a 242, 264, 270 a 302, 306 a 317, 342 a 347, 356 a 415, 420 a 491, 494 a 501, 504 a 535 e 538 a 555.

25. CITOCINA MASCARADA, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1, 5 e 9 a 24, caracterizada pelo primeiro ligante compreender uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 11 a 153, 235 a 242, 262 a 264, 268 a 320, 323 a 338, 340 a 354, 356 a 555, 668, 691, 724, 725, 727, 762 a 771, 794 e 797 a 812.

26. CITOCINA MASCARADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 e 7 a 22, caracterizada pelo primeiro ligante compreender um primeiro peptídeo clivável, e/ou o segundo ligante compreende um segundo peptídeo clivável.

27. CITOCINA MASCARADA, de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo primeiro peptídeo clivável compreender uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 96 a 153, 236 a 242, 264, 270 a 302, 306 a 317, 342 a 347, 356 a 415, 420 a 491, 494 a 501, 504 a 535 e 538 a 555, e/ou o segundo peptídeo clivável compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 96 a 153, 236 a 242, 264, 270 a 302, 306 a 317, 342 a 347, 356 a 415, 420 a 491, 494 a 501, 504 a 535 e 538 a 555.

28. CITOCINA MASCARADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 7 a 22, 26 e 27, caracterizada pelo primeiro ligante compreender uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 11 a 153, 235 a 242, 262 a 264, 268 a 320, 323 a 338, 340 a 354, 356 a 555, 668, 691, 724, 725, 727, 762 a 771, 794 e 797 a 812, e/ou o segundo ligante compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 11 a 153, 235 a 242, 262 a 264, 268 a 320, 323 a 338, 340 a 354, 356 a 555, 668, 691, 724, 725, 727, 762 a 771, 794 e 797 a 812.

29. ÁCIDO NUCLEICO caracterizado por codificar a citocina, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 28.

30. VETOR caracterizado por compreender o ácido nucleico,

conforme definido na reivindicação 29.

31. CÉLULA HOSPEDEIRA caracterizada por compreender o ácido nucleico, conforme definido na reivindicação 29.

32. MÉTODO PARA PRODUZIR UMA CITOCINA MASCARADA caracterizado por compreender cultivar a célula hospedeira, conforme definido na reivindicação 31, sob uma condição que produz a citocina mascarada.

33. COMPOSIÇÃO caracterizada por compreender a citocina mascarada, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 28.

34. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA caracterizada por compreender um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 28, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

35. KIT caracterizado por compreender a citocina mascarada, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou a composição, conforme definido na reivindicação 33, ou a composição farmacêutica, conforme definido na reivindicação 34.

36. MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA NEOPLÁSICA em um indivíduo, sendo que o método é caracterizado por compreender administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz da citocina mascarada, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou a composição, conforme definido na reivindicação 33, ou a composição farmacêutica, conforme definido na reivindicação 34.

37. MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA OU AUTOIMUNE NEOPLÁSICA em um indivíduo, sendo que o método é caracterizado por compreender administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz da citocina mascarada, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 28, ou a composição, conforme definido na reivindicação 33, ou a composição farmacêutica, conforme definido na reivindicação 34.

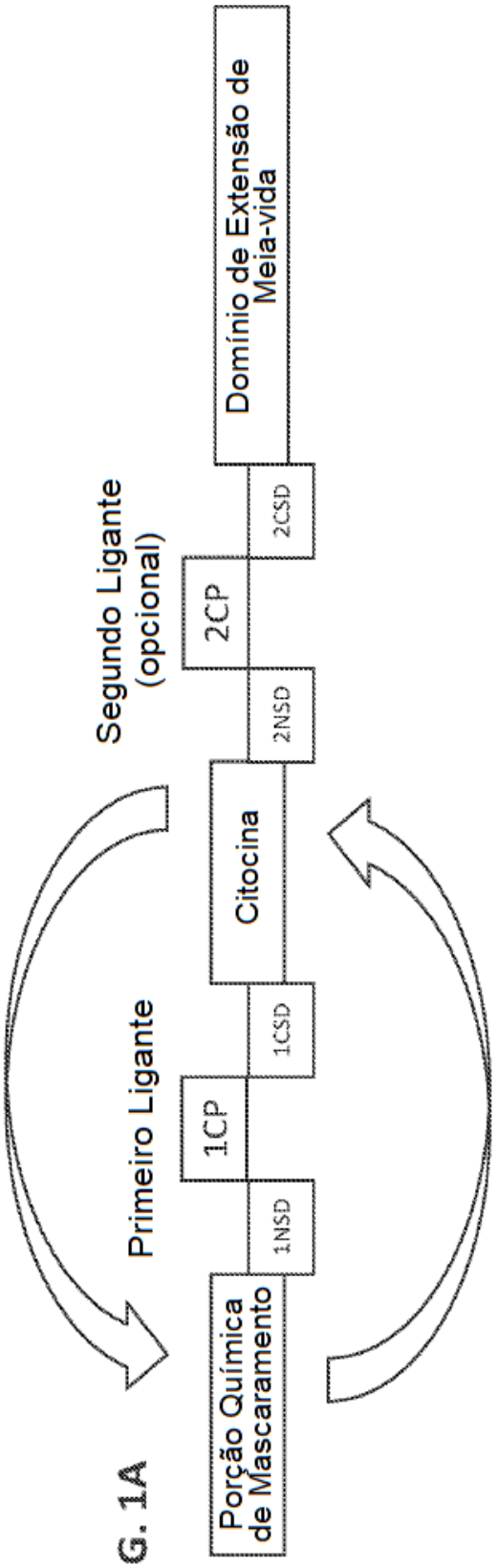

Segundo Ligante
(opcional)
Domínio de Extensão de
Meia-vida
2CP
2CSD
Citocina
2NSD
1CP
1CSD
Primeiro Ligante
Porção Química
de Mascaramento
1NSD

FIG. 1A

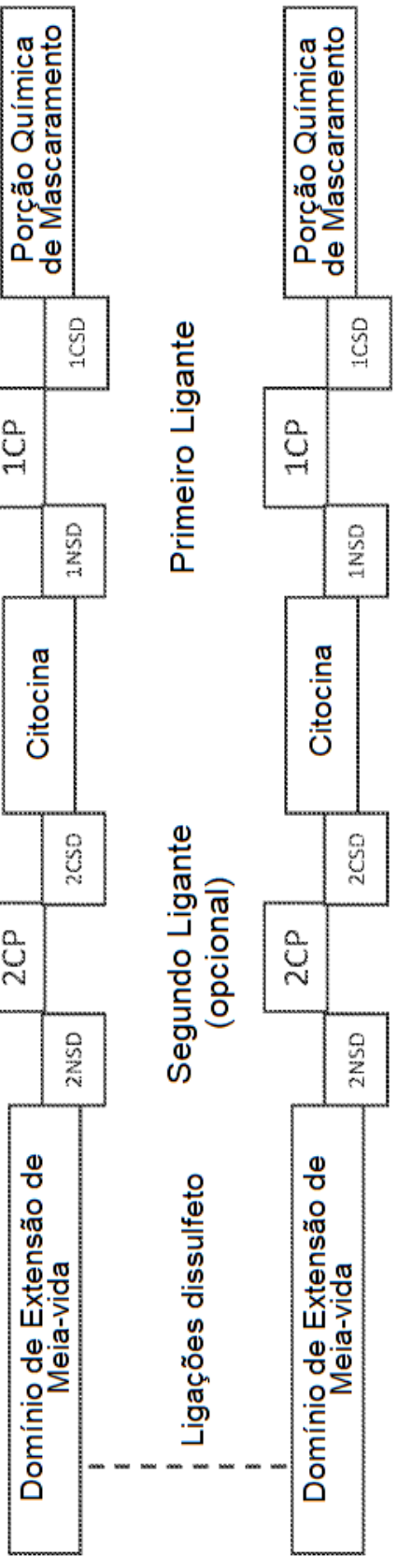

Porção Química
de Mascaramento
1CSD
1CP
Citocina
1NSD
2CP
2CSD
Domínio de Extensão de
Meia-vida
2NSD
Primeiro Ligante
Segundo Ligante
(opcional)
Ligações dissulfeto
Porção Química
de Mascaramento
1CSD
1CP
Citocina
1NSD
2CP
2CSD
Domínio de Extensão de
Meia-vida
2NSD

FIG. 1B

FIG. 2A

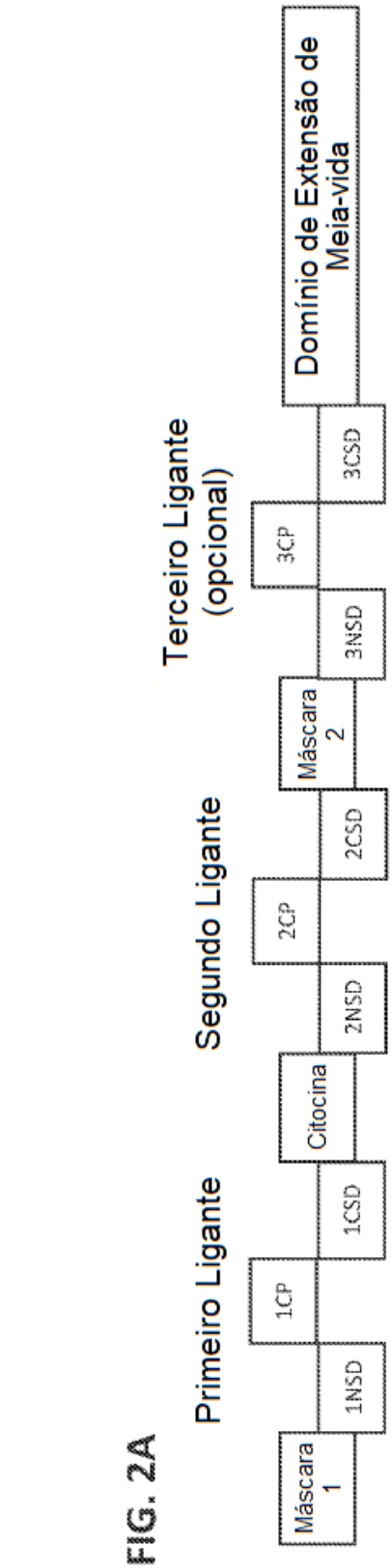

Primeiro Ligante
Segundo Ligante
Terceiro Ligante (opcional)
Máscara 1
1NSD
1CP
1CSD
Citocina
2NSD
2CP
2CSD
Máscara 2
3NSD
3CP
3CSD
Domínio de Extensão de Meia-vida

FIG. 2B

Primeiro Ligante
Segundo Ligante
Terceiro Ligante (opcional)
Ligações dissulfeto
Máscara 1
1NSD
1CP
1CSD
Citocina
2NSD
2CP
2CSD
Máscara 2
3NSD
3CP
3CSD
Domínio de Extensão de Meia-vida

FIG. 3A

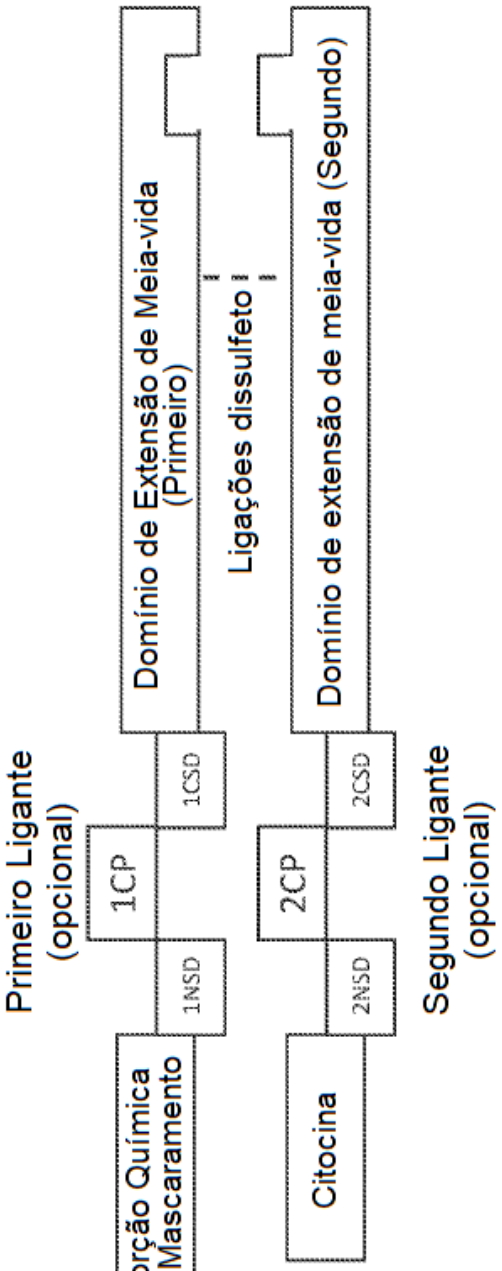

Primeiro Ligante
(opcional)
Porção Química
de Mascaramento
1NSD
1CP
1CSD
Domínio de Extensão de Meia-vida
(Primeiro)
Ligações dissulfeto
Citocina
2NSD
2CP
2CSD
Domínio de extensão de meia-vida (Segundo)
Segundo Ligante
(opcional)

FIG. 3B

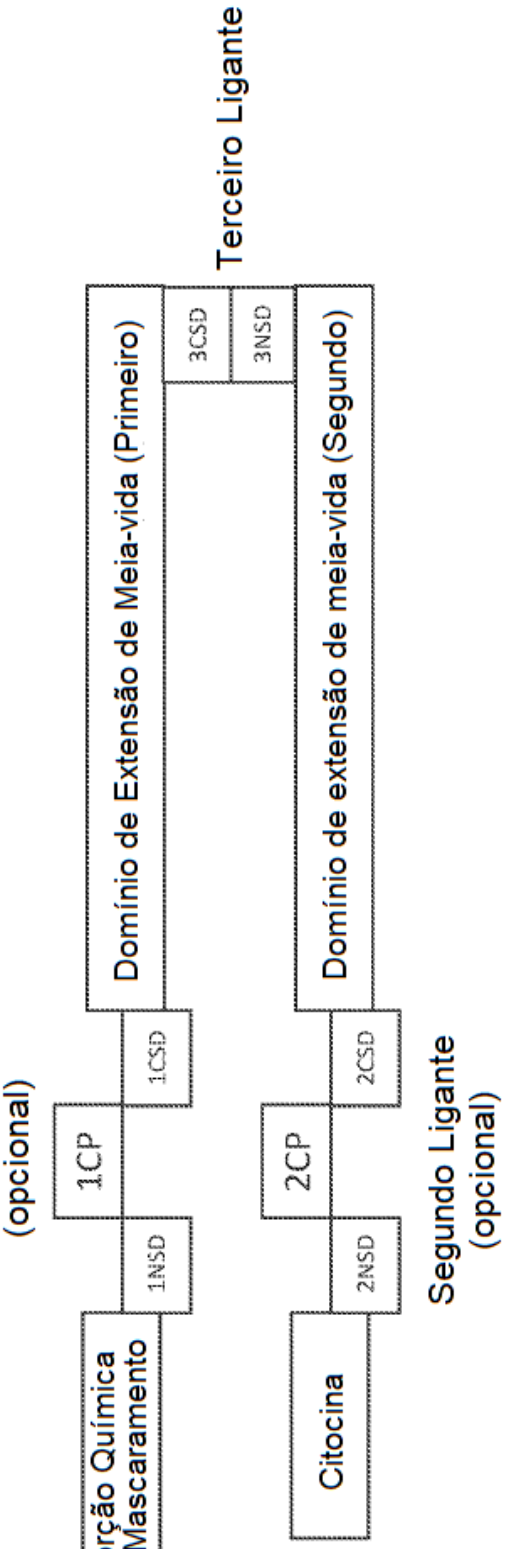
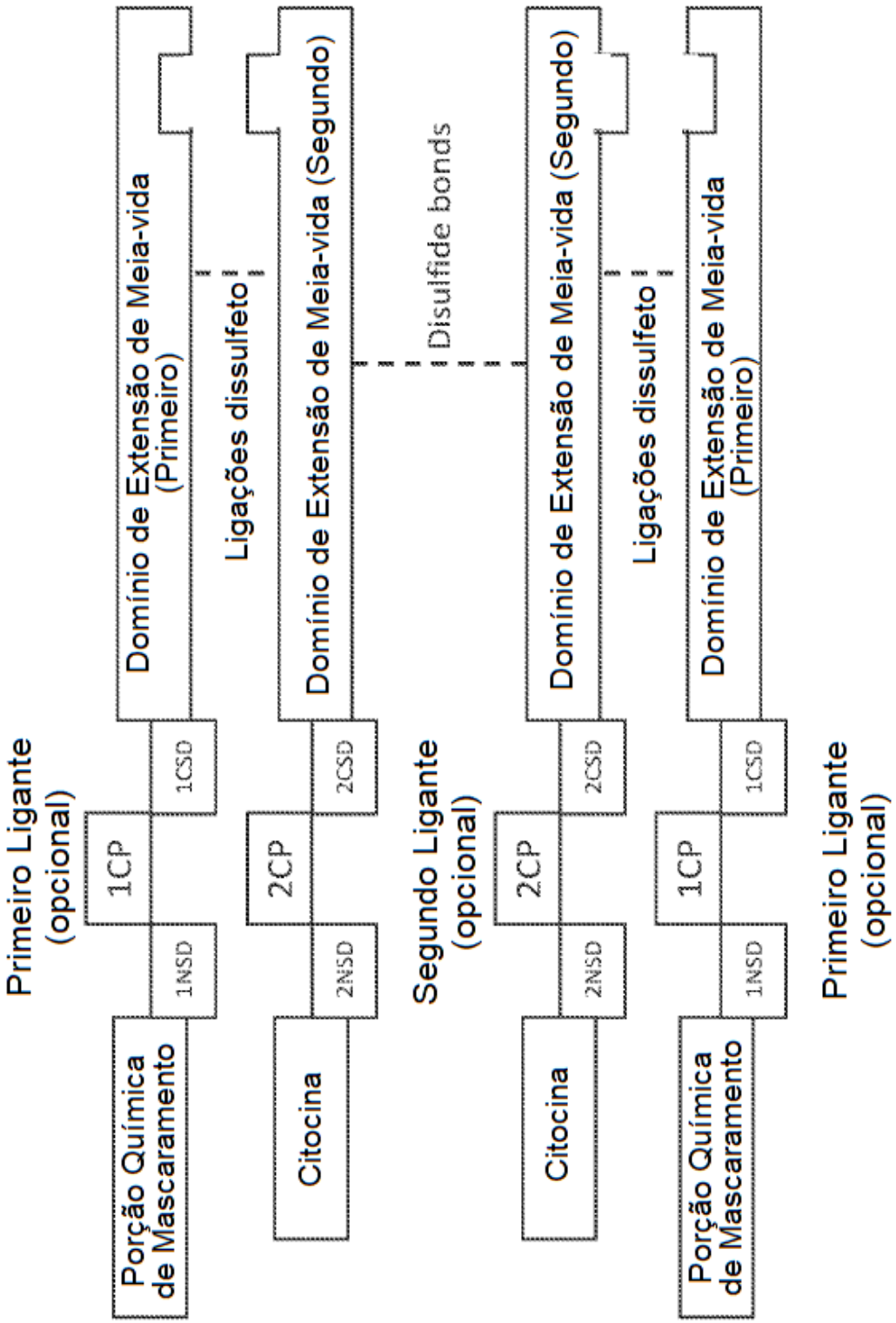

Terceiro Ligante
Primeiro Ligante
(opcional)
Porção Química
de Mascaramento
1NSD
1CP
1CSD
Domínio de Extensão de Meia-vida (Primeiro)
3CSD
3NSD
Citocina
2NSD
2CP
2CSD
Domínio de extensão de meia-vida (Segundo)
Segundo Ligante
(opcional)

Figura 4


Primeiro Ligante (opcional)
Porção Química de Mascaramento
1NSD
1CP
1CSD
Domínio de Extensão de Meia-vida (Primeiro)
Ligações dissulfeto
2CP
2NSD
2CSD
Domínio de Extensão de Meia-vida (Segundo)
Citocina
Disulfide bonds
Segundo Ligante (opcional)
Citocina
2NSD
2CP
2CSD
Domínio de Extensão de Meia-vida (Segundo)
Ligações dissulfeto
1CP
1NSD
1CSD
Domínio de Extensão de Meia-vida (Primeiro)
Porção Química de Mascaramento
Primeiro Ligante (opcional)

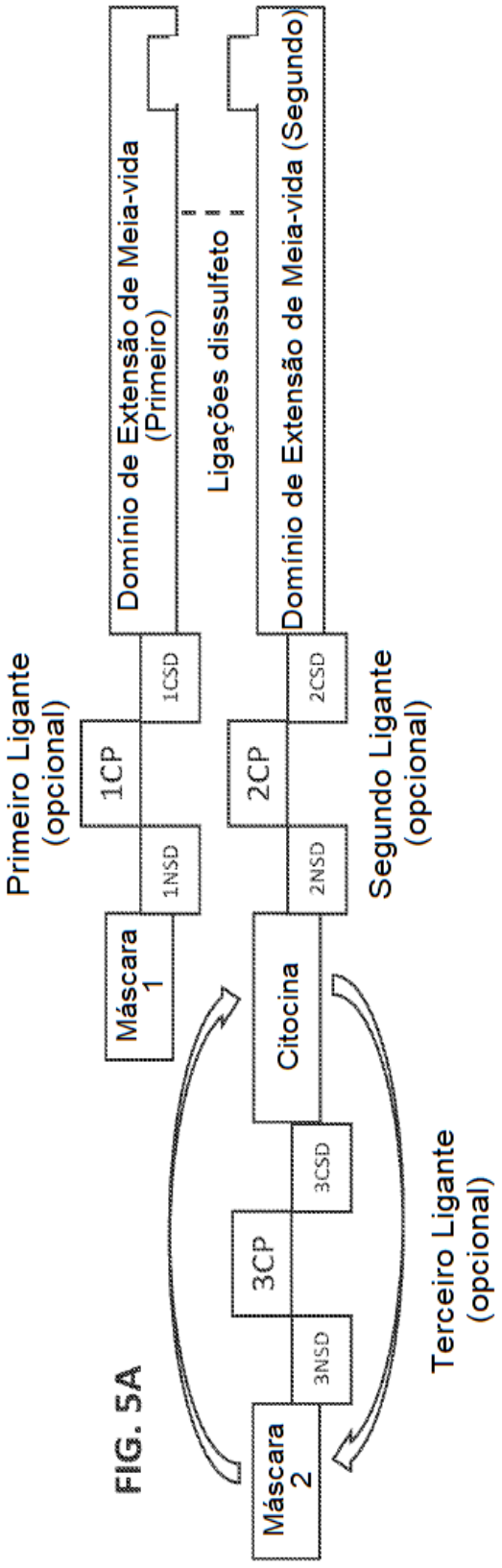

Primeiro Ligante (opcional)
Domínio de Extensão de Meia-vida (Primeiro)
Ligações dissulfeto
Domínio de Extensão de Meia-vida (Segundo)
Máscara 1
1CP
1CSD
1NSD
2CP
2CSD
2NSD
Citocina
3CP
3CSD
3NSD
Máscara 2
Segundo Ligante (opcional)
Terceiro Ligante (opcional)

FIG. 5A

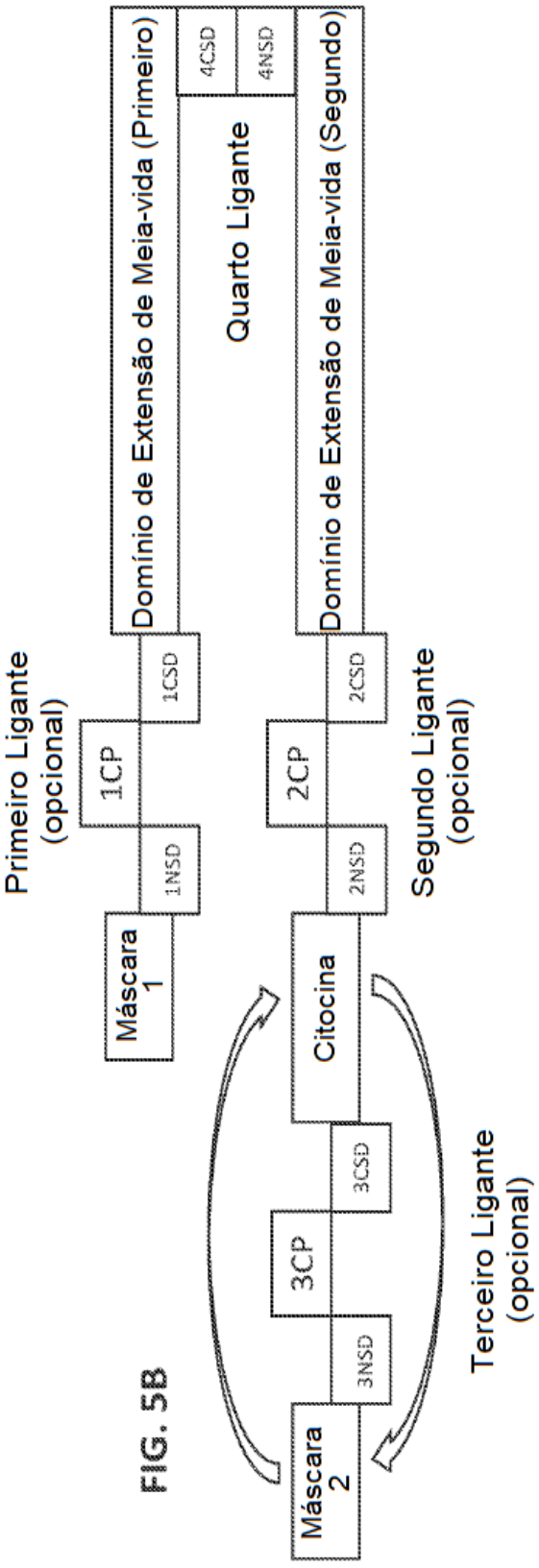

Primeiro Ligante (opcional)
Domínio de Extensão de Meia-vida (Primeiro)
Quarto Ligante
4CSD
4NSD
Domínio de Extensão de Meia-vida (Segundo)
Máscara 1
1CP
1CSD
1NSD
2CP
2CSD
2NSD
Citocina
3CP
3CSD
3NSD
Máscara 2
Segundo Ligante (opcional)
Terceiro Ligante (opcional)

FIG. 5B

Figura 6

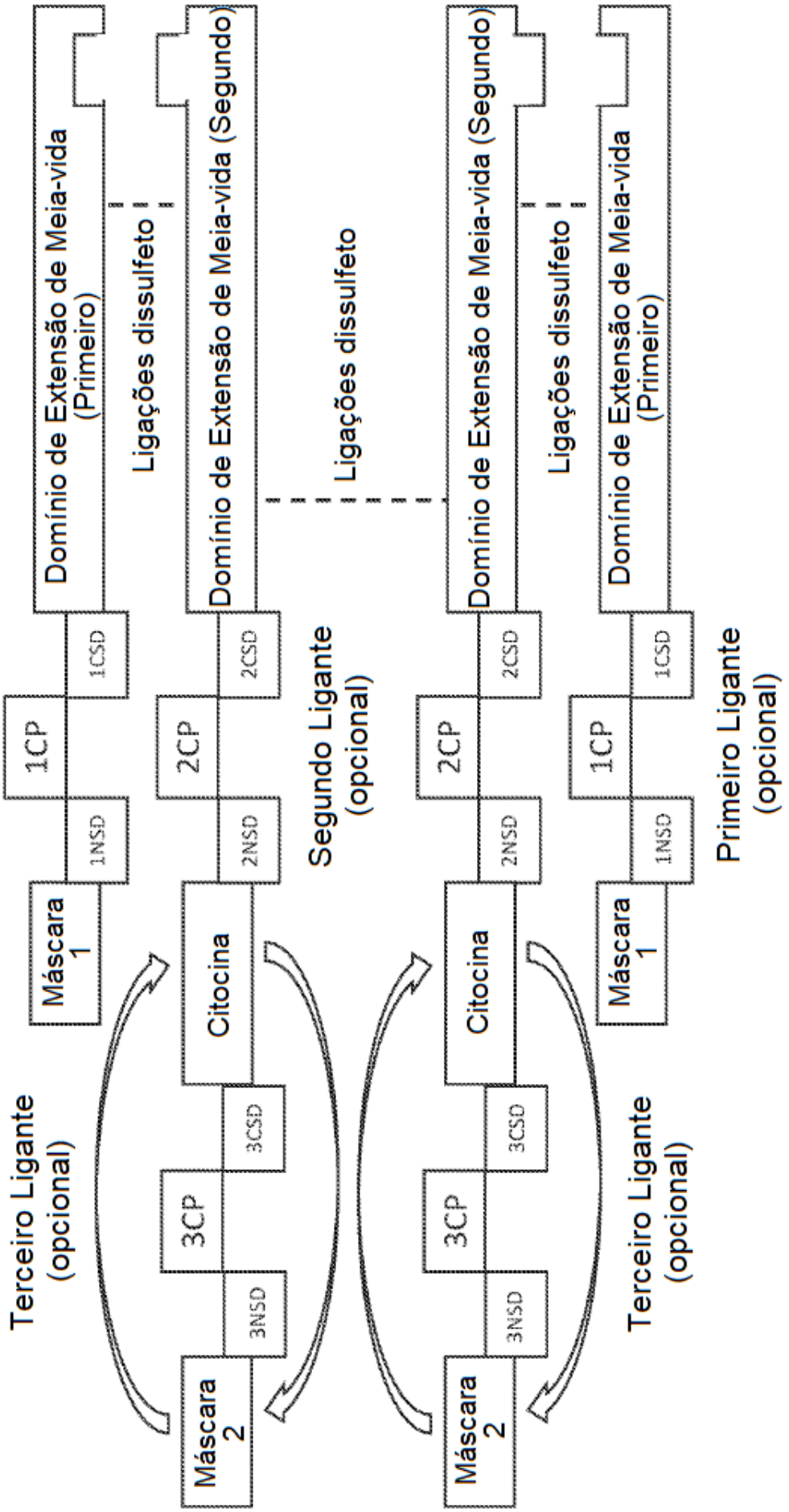
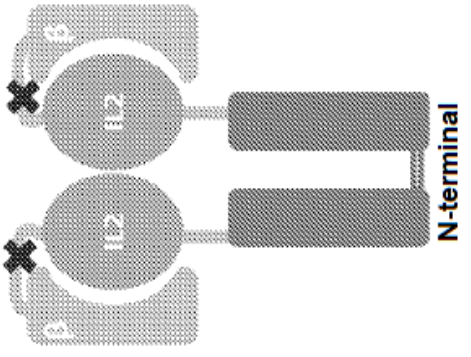
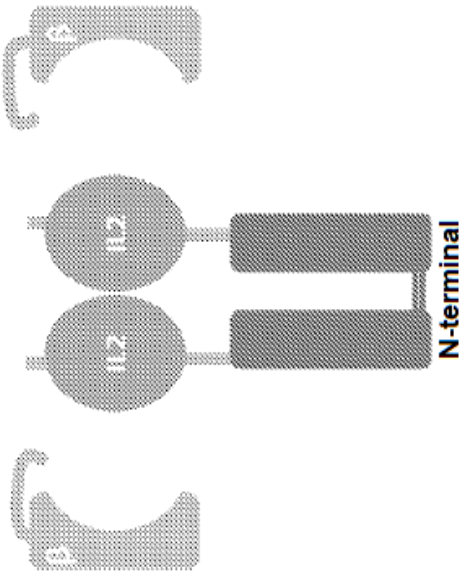

Primeiro Ligante (opcional)
Domínio de Extensão de Meia-vida (Primeiro)
1CP
1CSD
1NSD
Máscara 1
Ligações dissulfeto
Domínio de Extensão de Meia-vida (Segundo)
2CP
2CSD
2NSD
Citocina
Segundo Ligante (opcional)
Ligações dissulfeto
Domínio de Extensão de Meia-vida (Segundo)
2CP
2CSD
2NSD
Citocina
Ligações dissulfeto
Domínio de Extensão de Meia-vida (Primeiro)
1CP
1CSD
1NSD
Máscara 1
Primeiro Ligante (opcional)
Terceiro Ligante (opcional)
3CP
3CSD
3NSD
Máscara 2
Terceiro Ligante (opcional)
3CP
3CSD
3NSD
Máscara 2

FIG. 7A


IL2
IL2
N-terminal


IL2
IL2
N-terminal

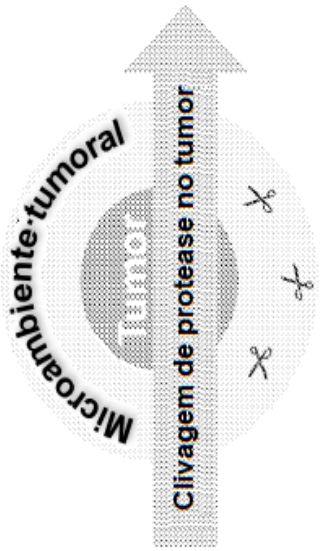
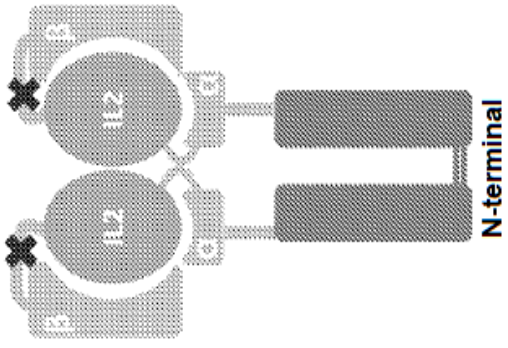
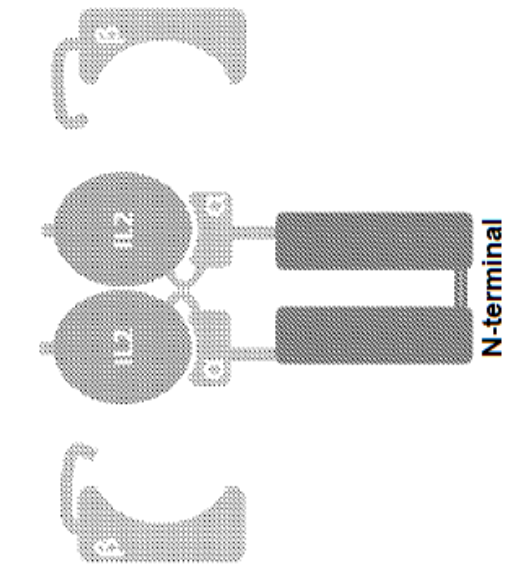
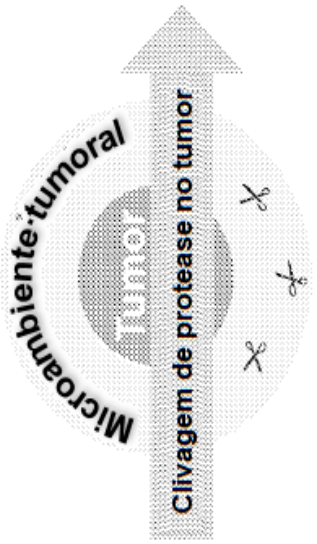

Microambiente tumoral
Tumor
Clivagem de protease no tumor

FIG. 7B


IL2
IL2
N-terminal


IL2
IL2
N-terminal


Microambiente tumoral
Tumor
Clivagem de protease no tumor

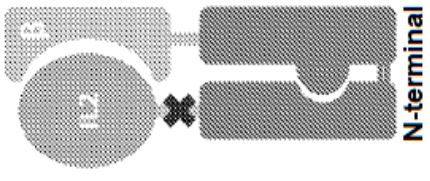
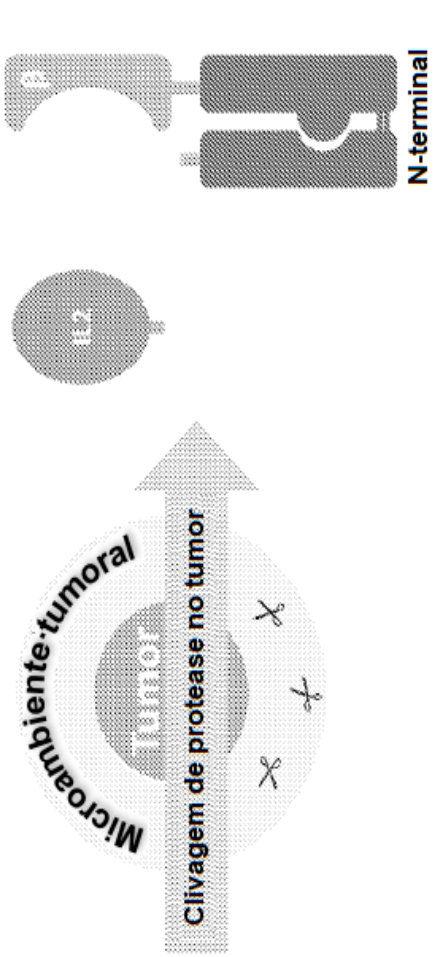

IL2
N-terminal

FIG. 7C


IL2
N-terminal
Microambiente tumoral
Tumor
Clivagem de protease no tumor

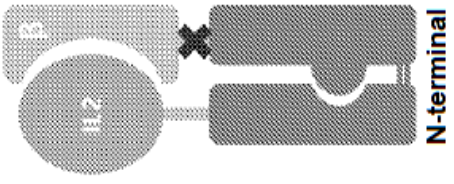
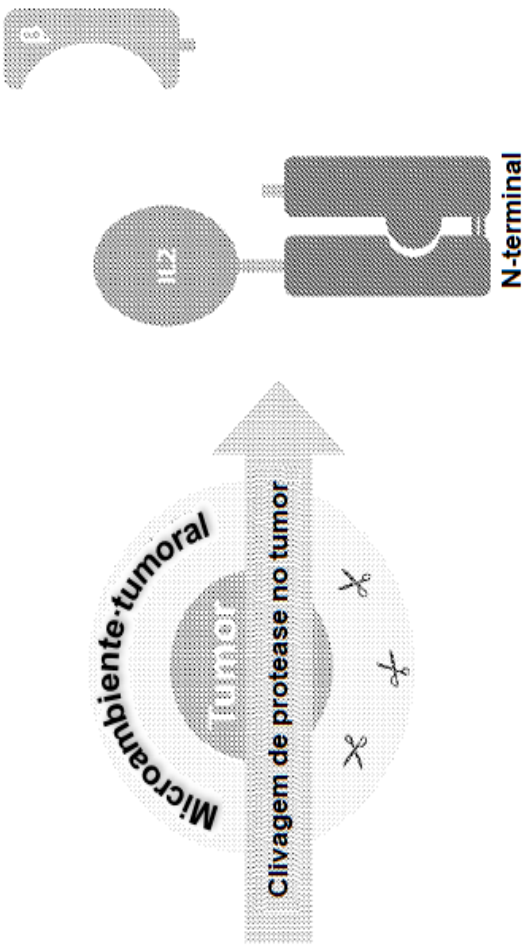

IL2
N-terminal

FIG. 7D


IL2
N-terminal
Microambiente tumoral
Tumor
Clivagem de protease no tumor

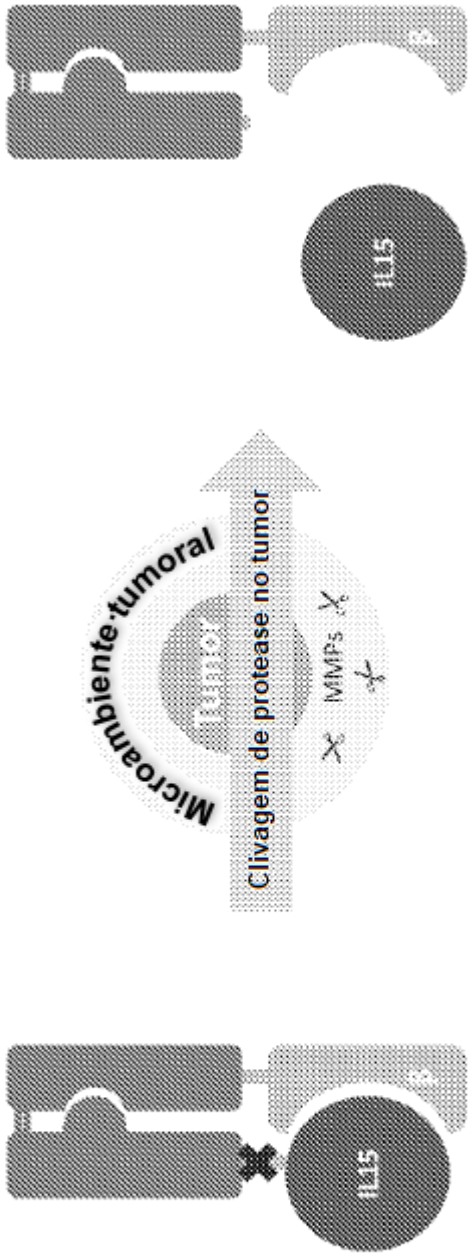
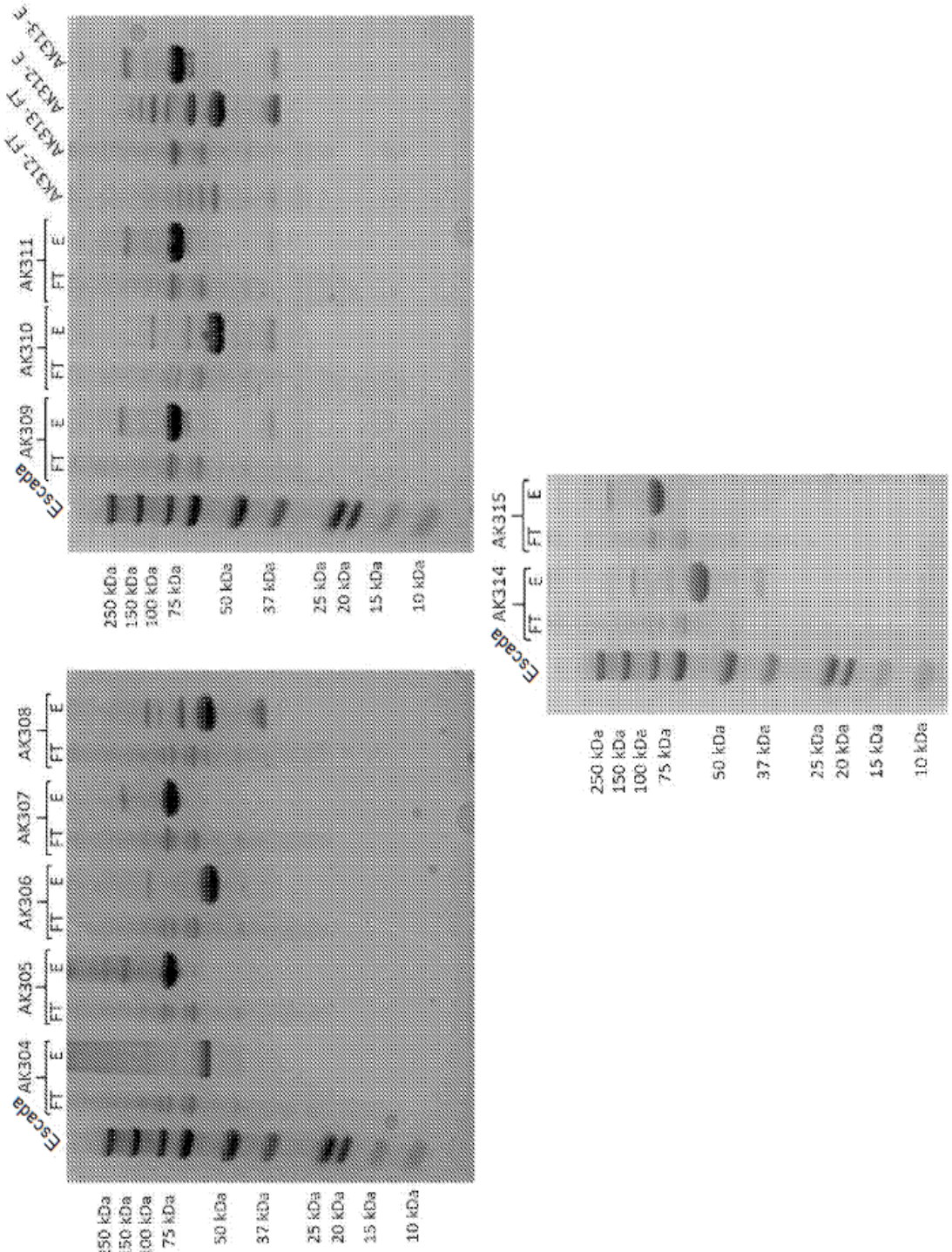

IL15
IL15
Clivagem de protease no tumor
MMPs
Microambiente tumoral
Tumor
IL15
IL15

FIG. 7E

Figura 8


Escada
AK304
AK305
AK306
AK307
AK308
FT
E
250 kDa
150 kDa
100 kDa
75 kDa
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa
Escada
AK309
AK310
AK311
AK312-FT
AK313-FT
AK312-E
AK313-E
Escada
AK314
AK315

Petição 870210046871, de 24/05/2021, pág. 660/703

FIG. 9A

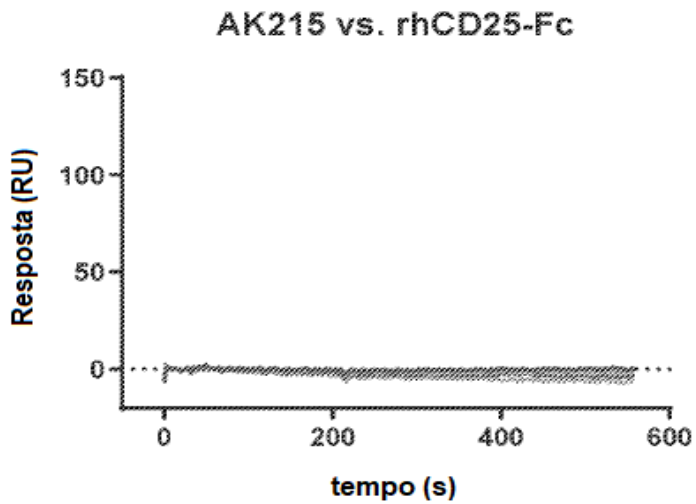


FIG. 9B

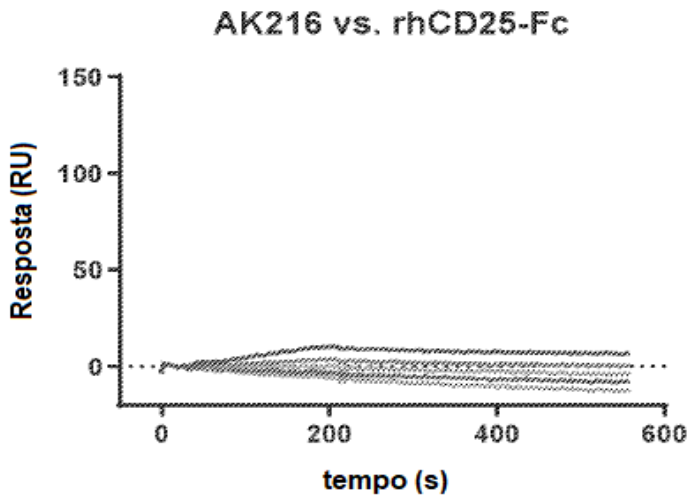


FIG. 9C

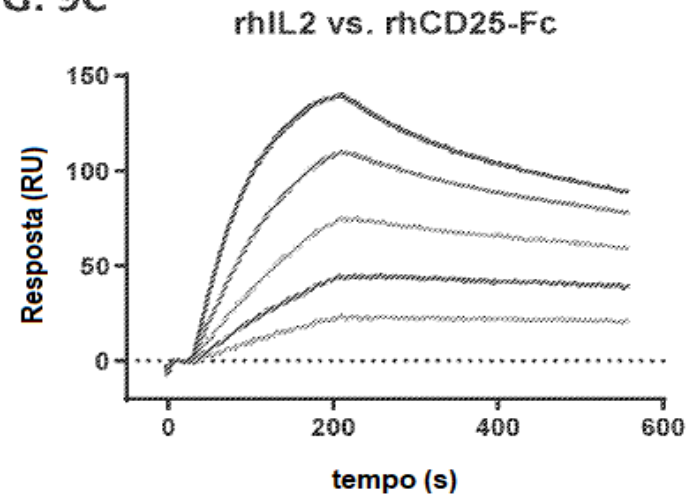


FIG. 9D

Amostra	ka (1/(M*s))	kd (1/s)	KD	Chi2	Valor U: kd (%)
AK215	ND	ND	ND	ND	ND
AK216	ND	ND	ND	ND	ND
rhIL2	8,61e+5	1,04e-3	1,21 nM	4,86	1.2

Petição 870210046871, de 24/05/2021, pág. 661/703

FIG. 10A

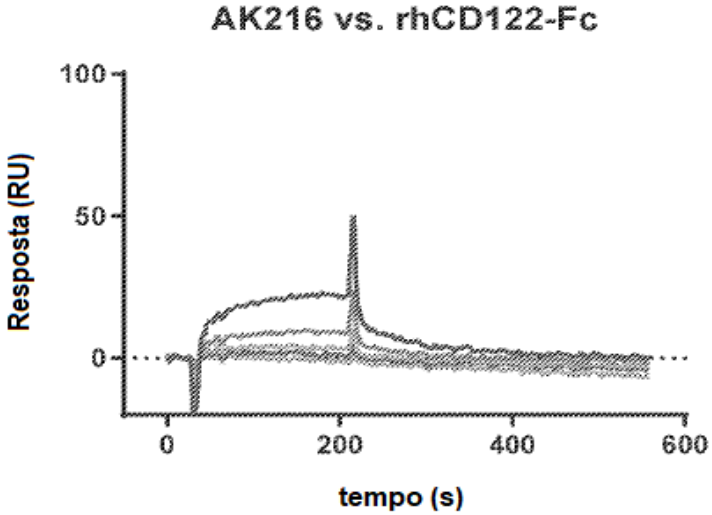


FIG. 10B

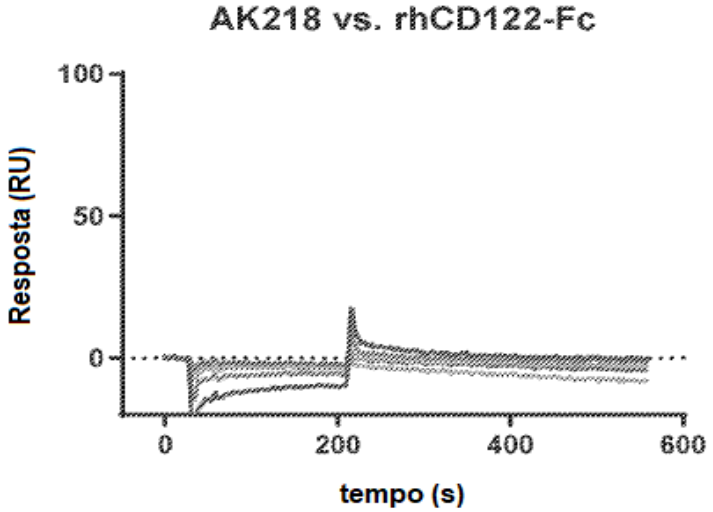


FIG. 10C

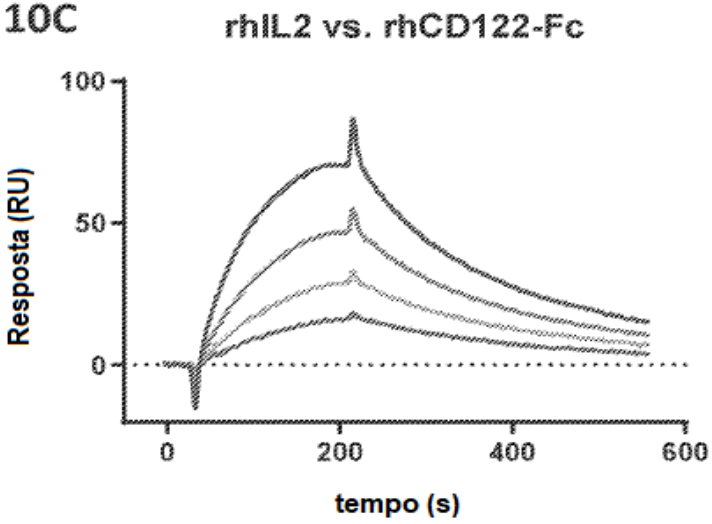


FIG. 10D

Amostra	ka (1/(M*s))	kd (1/s)	KD	Chi2	Valor U: kd (%)
AK216	ND	ND	ND	ND	ND
AK218	ND	ND	ND	ND	ND
rhIL2	3,95e+4	4,83e-3	122 nM	2,06	1,00

FIG. 11A

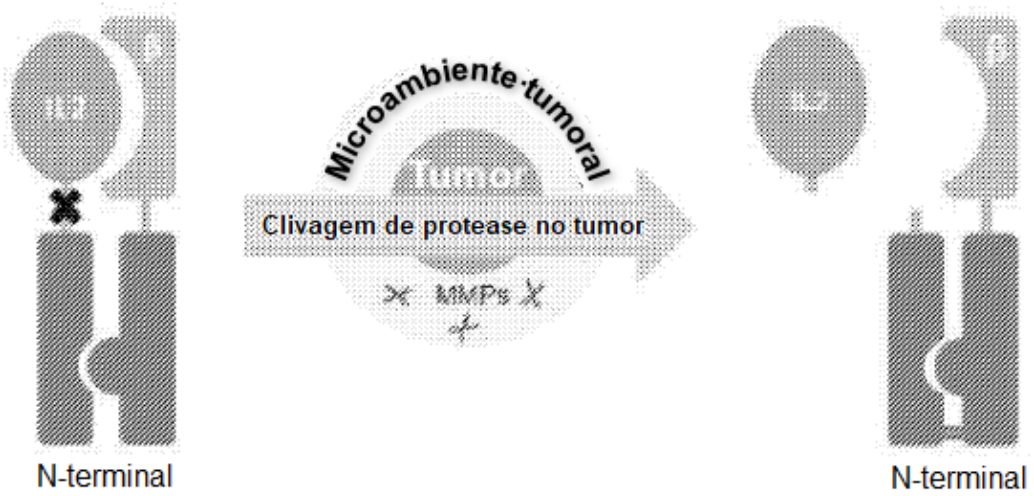
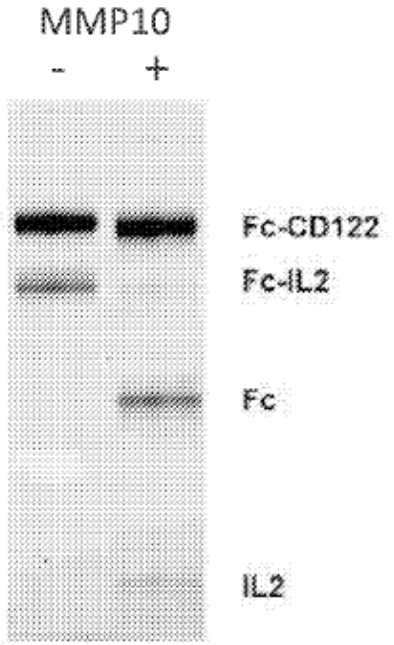


FIG. 11B



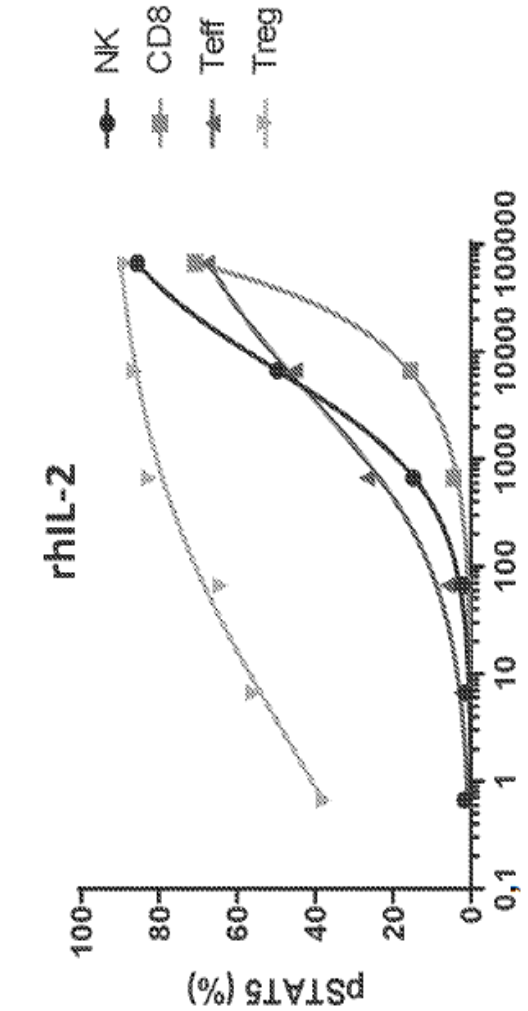


FIG. 12A

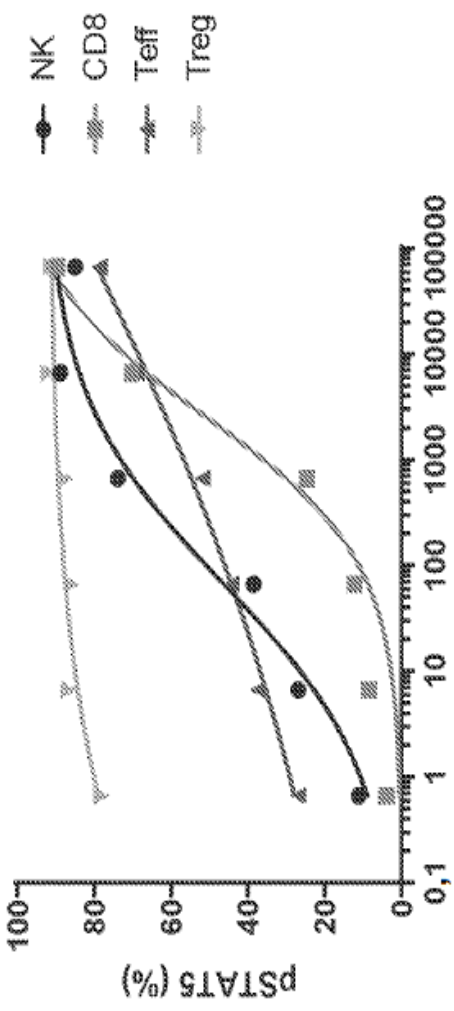


FIG. 12B

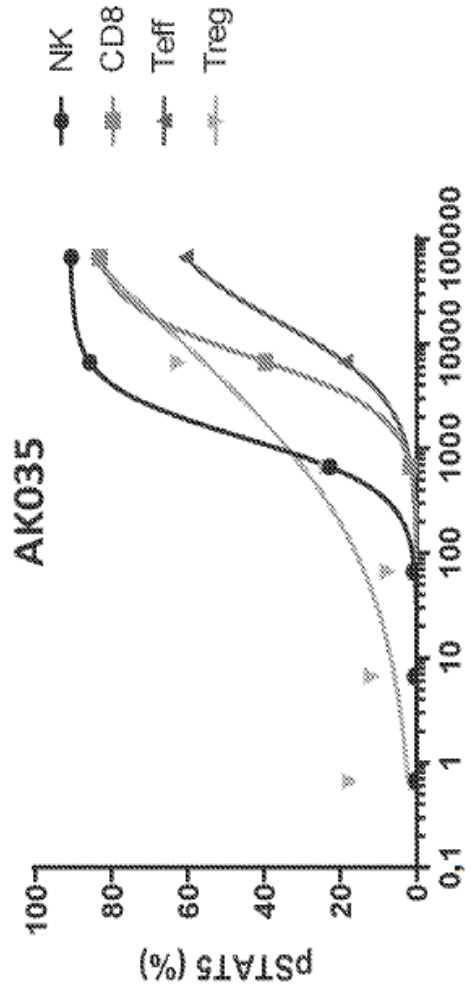


FIG. 12C

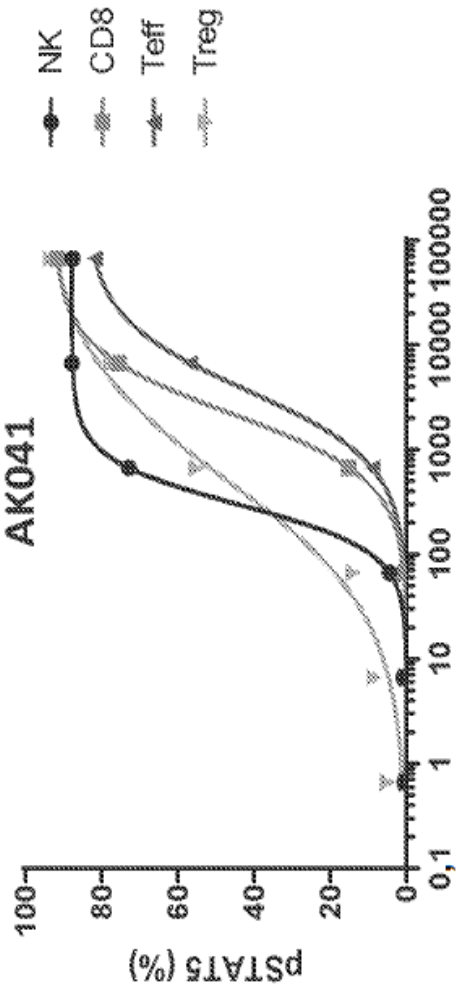


FIG. 12D

FIG. 13A

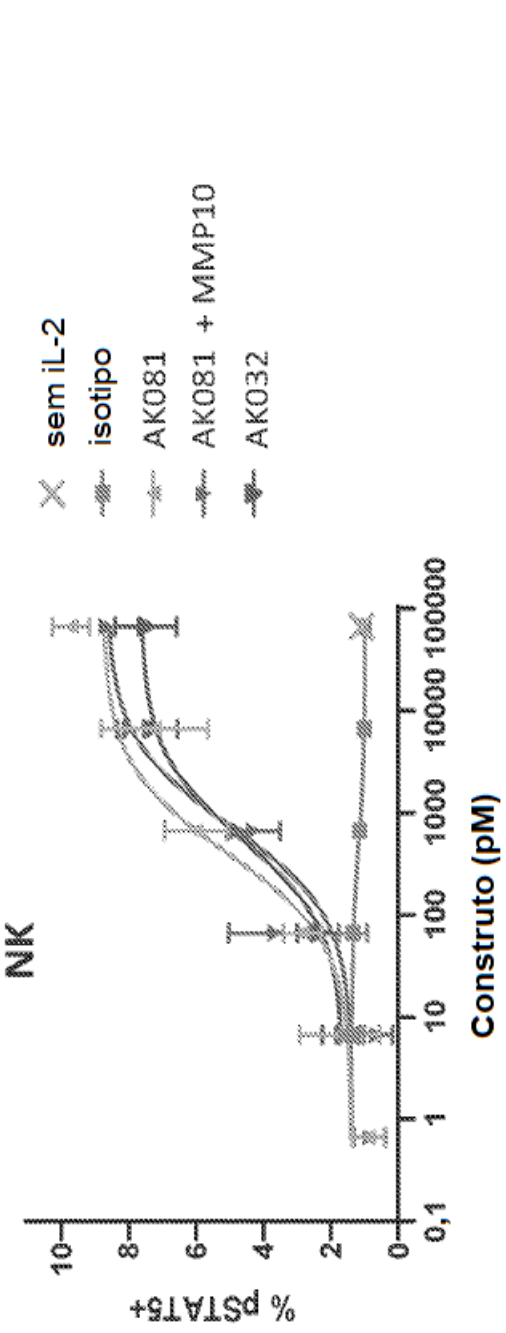


FIG. 13B

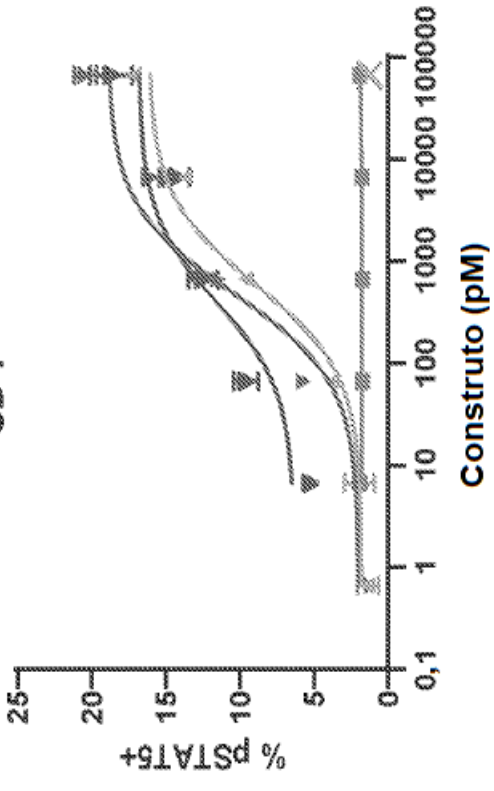
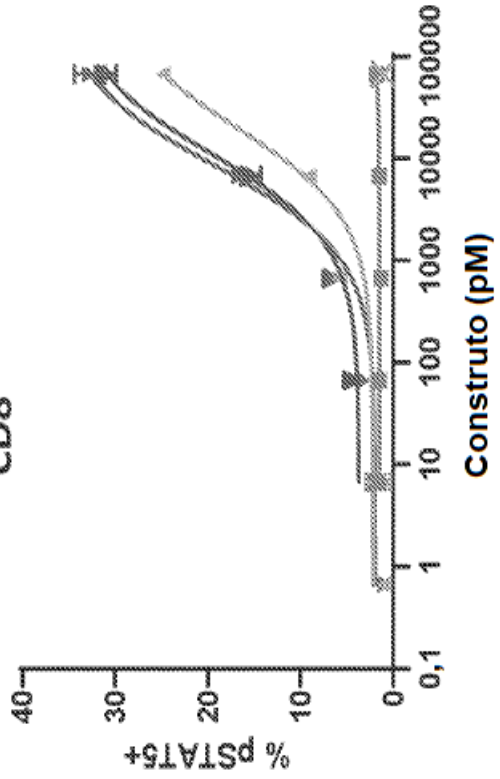


FIG. 13C



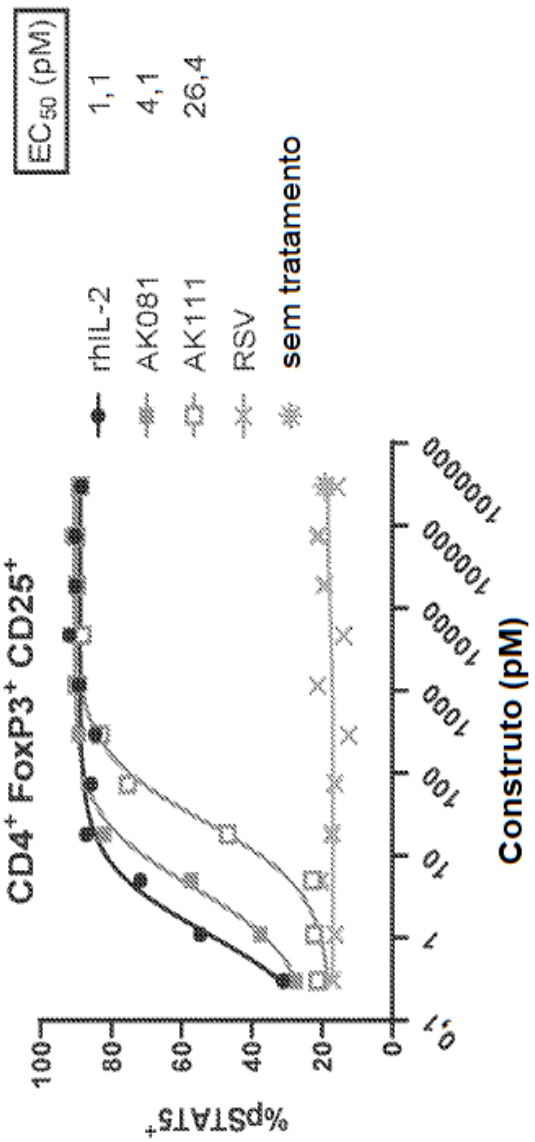


FIG. 14A

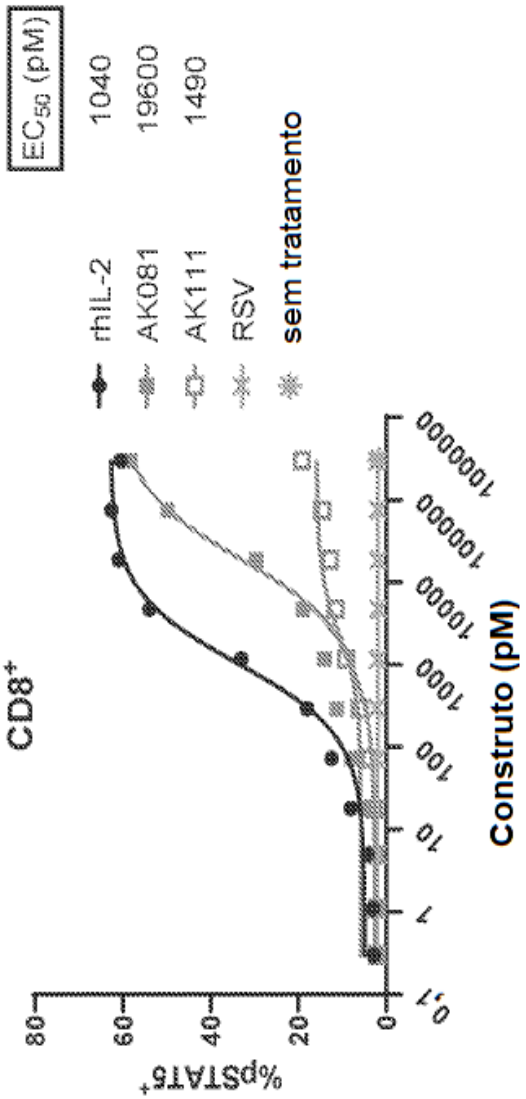


FIG. 14B

FIG. 14C

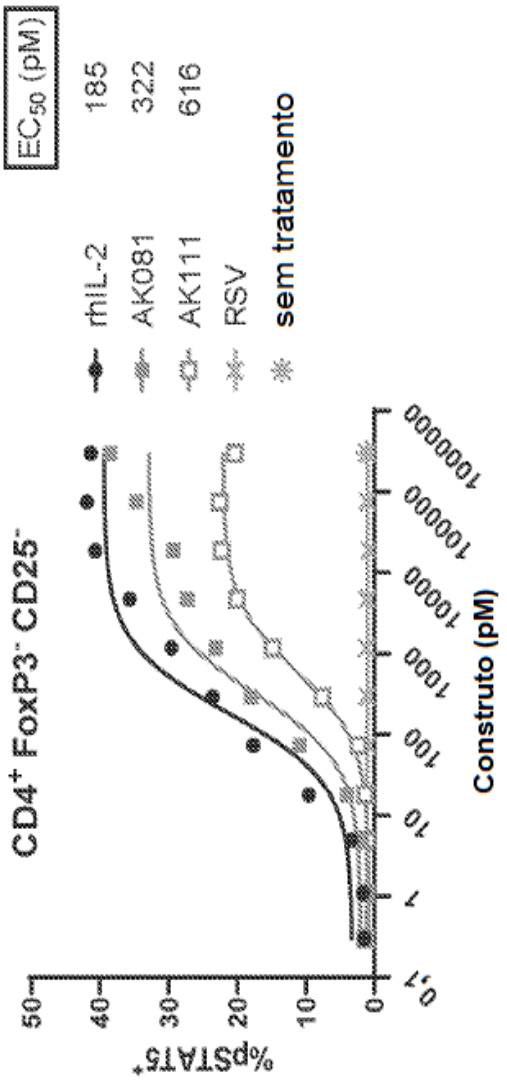


FIG. 14D

Construto	FoxP3+ T_{reg}		CD4+ T_{aux}		CD8+ T_{cito}	
	EC_{50} (pM)	Fold-change	EC_{50} (pM)	Fold-change	EC_{50} (pM)	Fold-change
rhIL-2	1,1		1040		185	
AK081	4,1	3,7	19600	18,8	322	1,7
AK111	26,4	24,0	1490*	1,4*	616	3,3

**Prism foi capaz de encontrar um valor de melhor ajuste, porém foi incapaz de calcular um intervalo de confiança completo. Esse valor de melhor ajuste deve ser interpretado com cautela.*

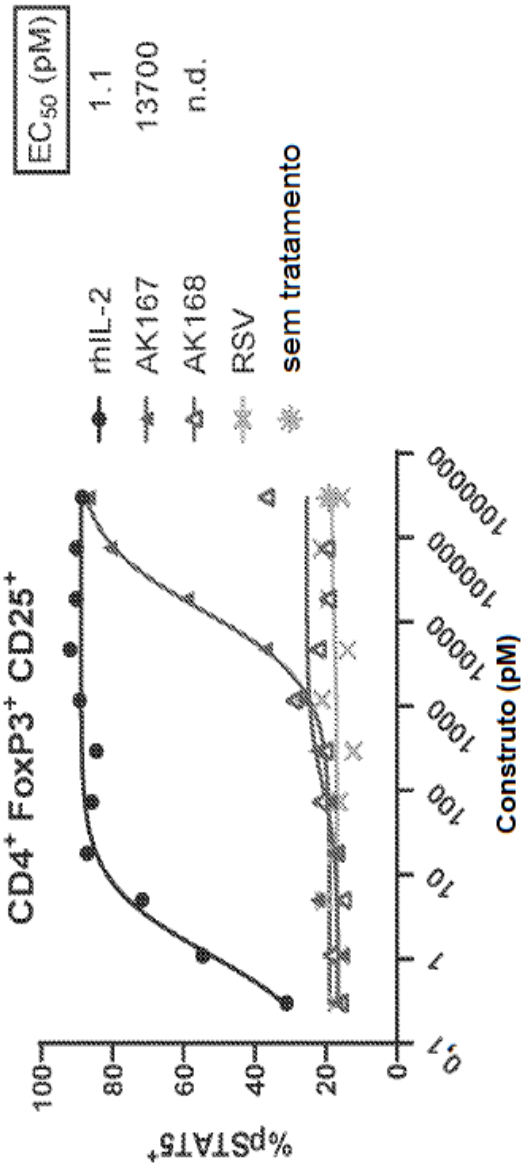


FIG. 15A

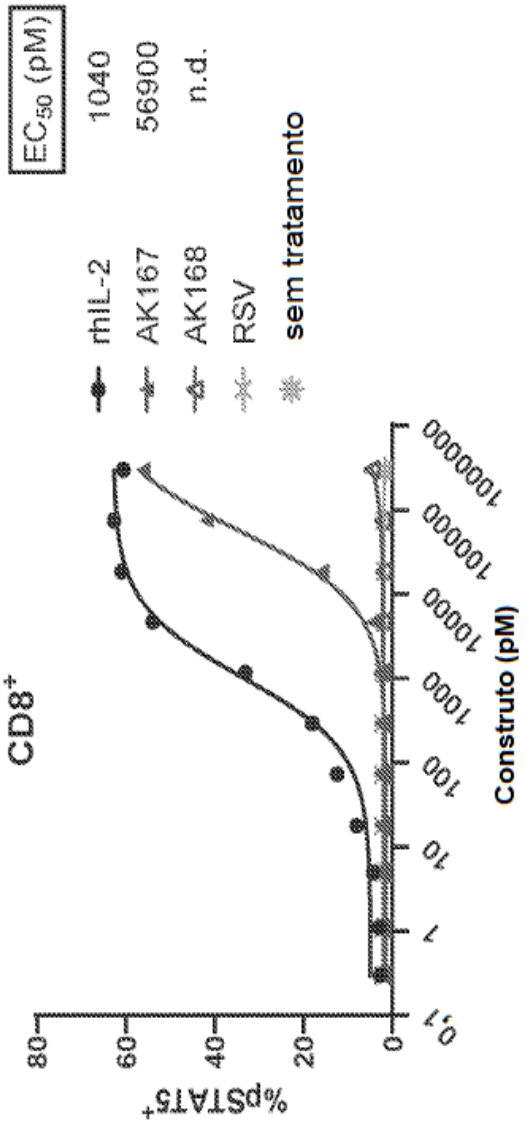


FIG. 15B

FIG. 15C

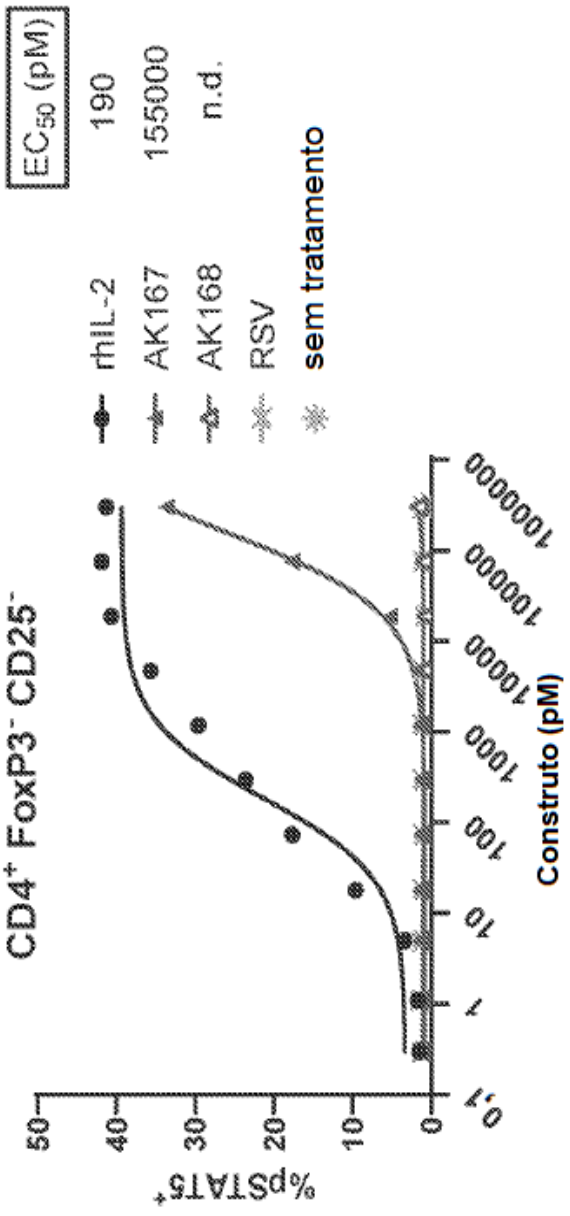


FIG. 15D

Construto	FoxP3+ Treg		CD4+ Thelp		CD8+ Tcyto	
	EC50 (pM)	*Fold-change*	*EC50 (pM)*	*Fold-change*	*EC50 (pM)*	*Fold-change*
rhIL-2	1,1		1040		190	
AK167	13700	12455	56900	55	155000	816
AK168	*n.d.*		*n.d.*		*n.d.*	

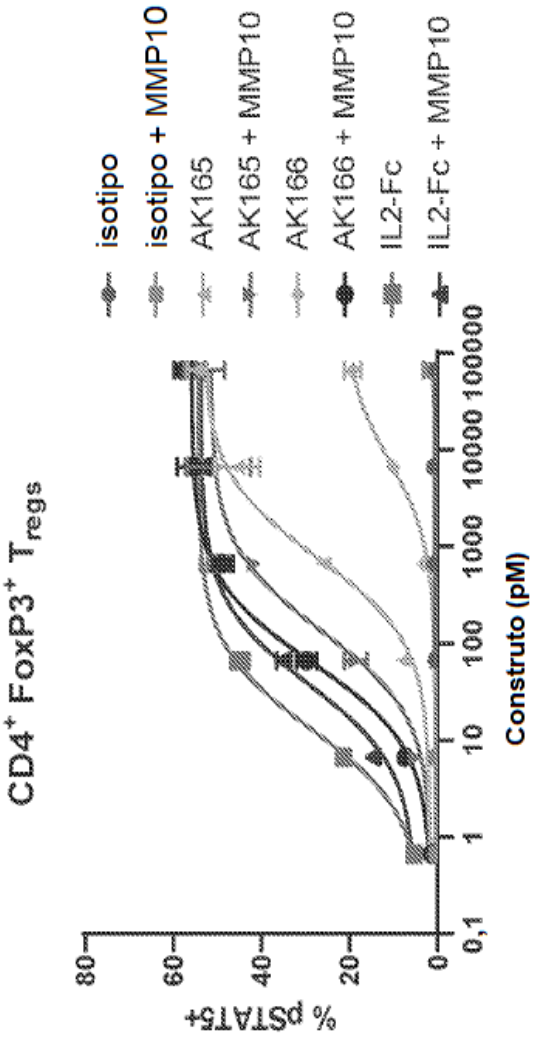


FIG. 16A

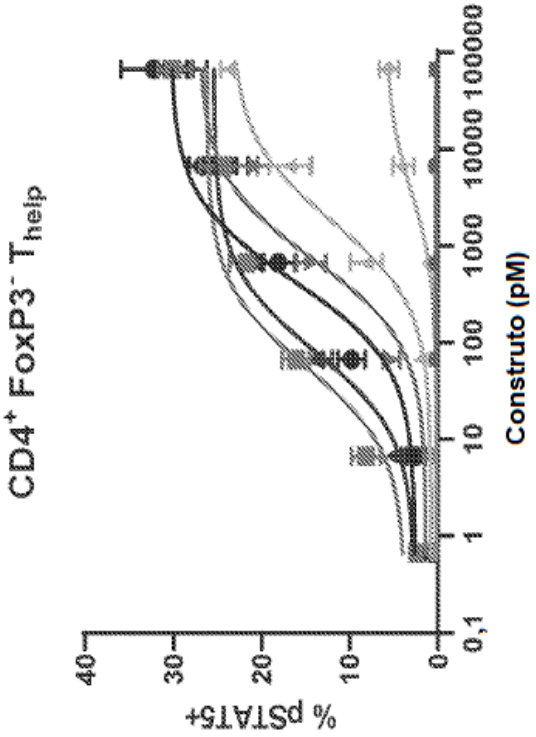


FIG. 16B

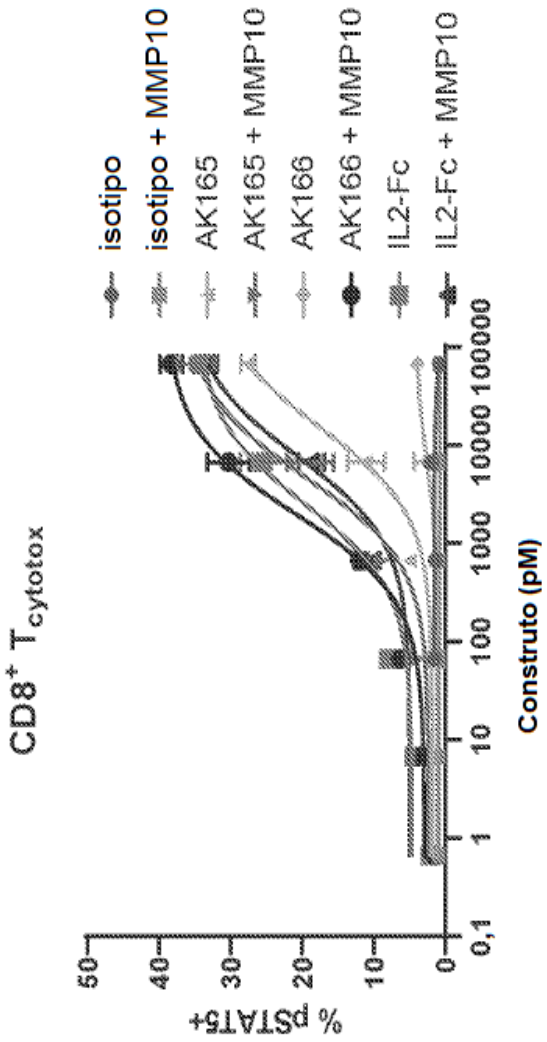


FIG. 16C

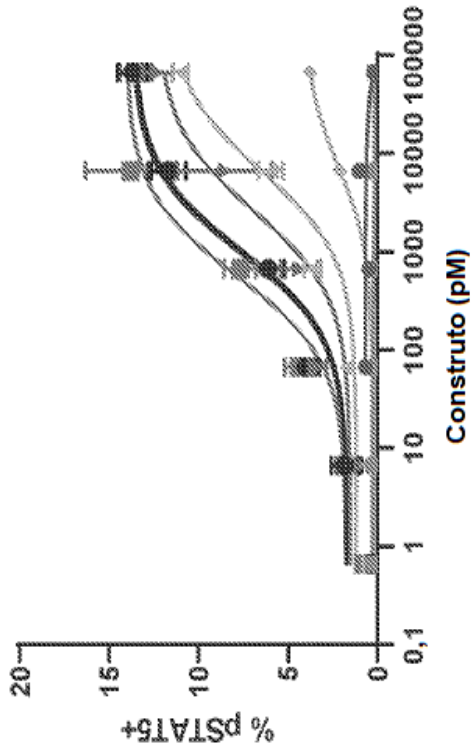


FIG. 16D

FIG. 17A

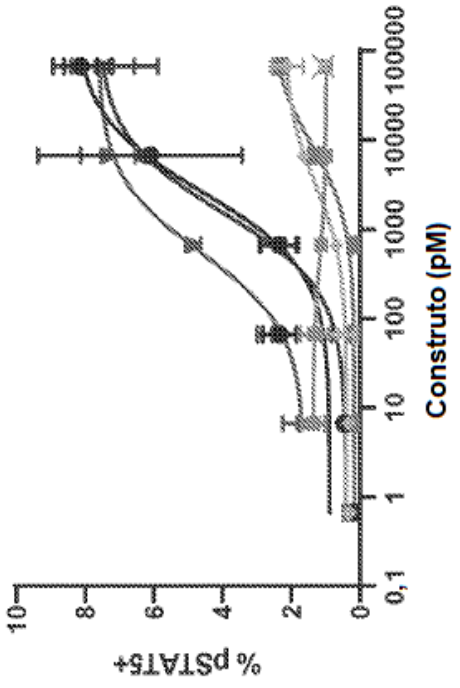


FIG. 17B

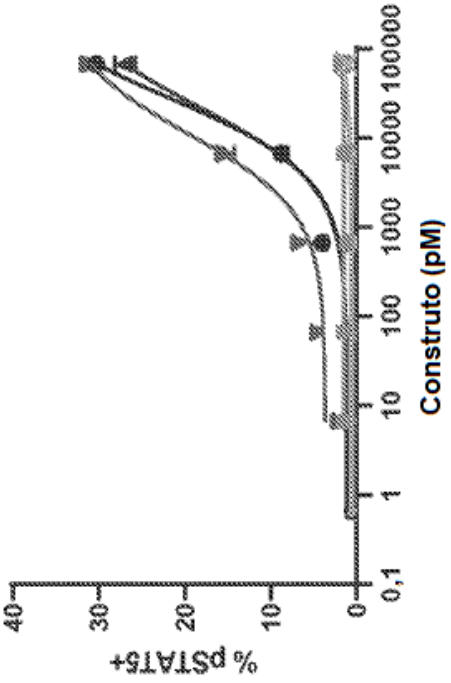
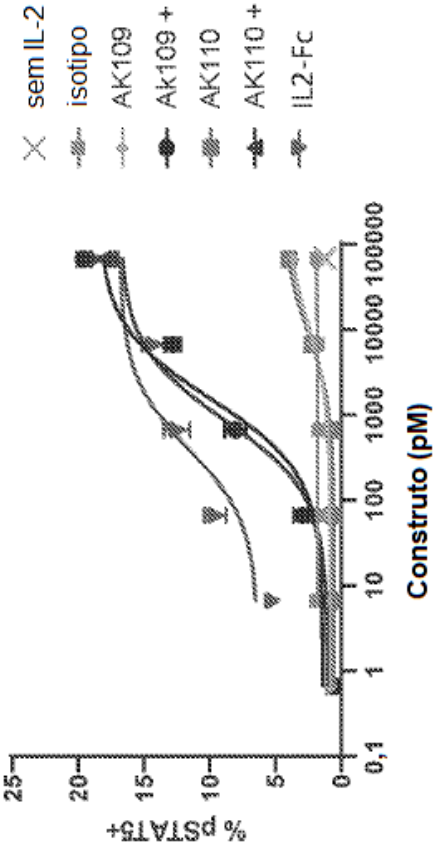


FIG. 17C



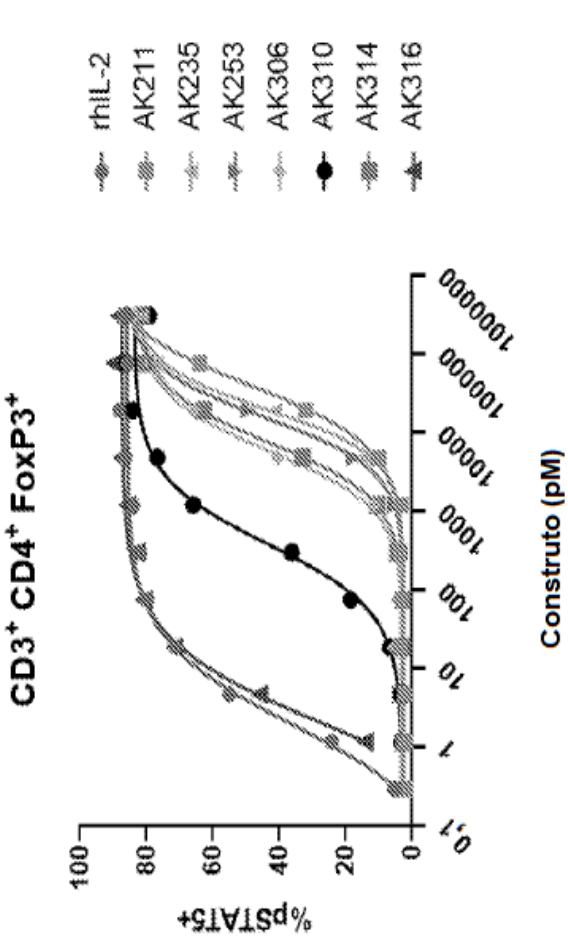


FIG. 18A

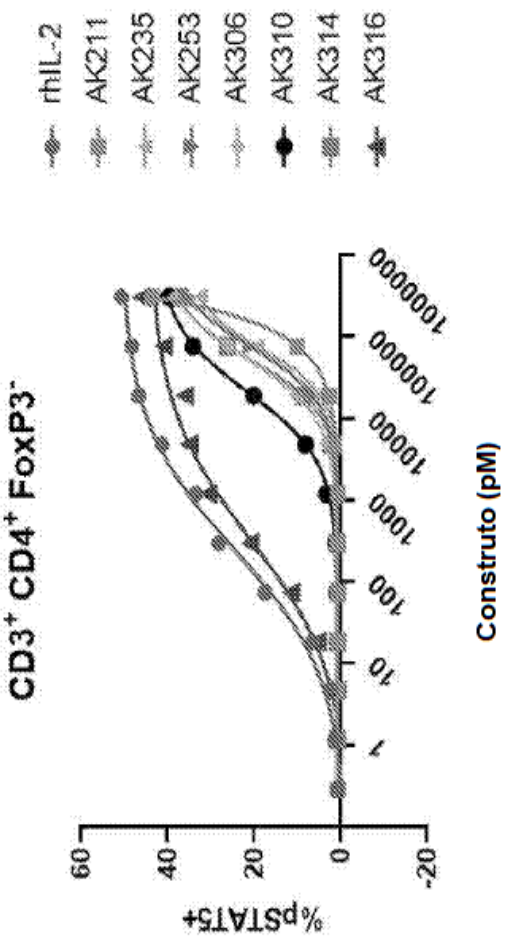


FIG. 18B

FIG. 18C

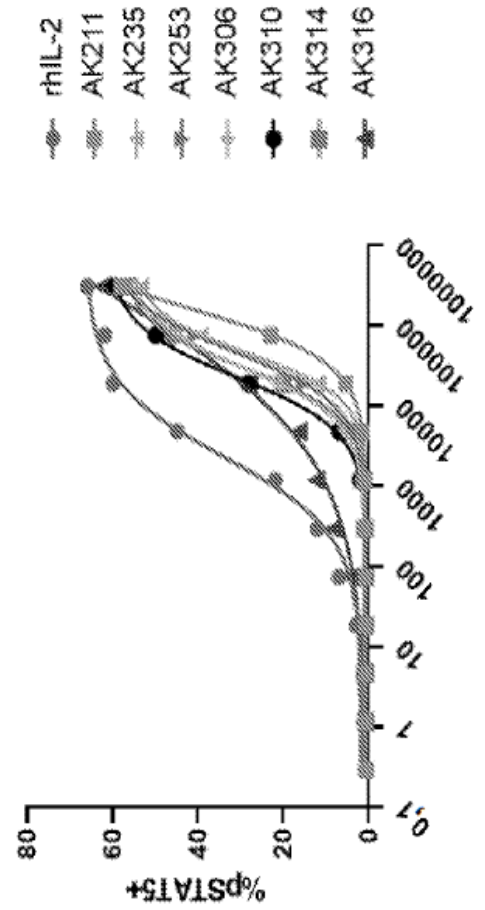


FIG. 18D

Construto (pM)

Construto	CD3+ CD4+ FoxP3+ EC_{50} (pM)	CD3+ CD4+ FoxP3- EC_{50} (pM)	CD3+ CD8+ EC_{50} (pM)
rhIL-2	1,94	247	2300
AK211	39500	*	164000
AK253	15400	75100	46400
AK235	19200	69500	44100
AK314	7250	49400	29500
AK306	5680	56300	28800
AK310	373	20800	22300
AK316	1,73	331	167000**

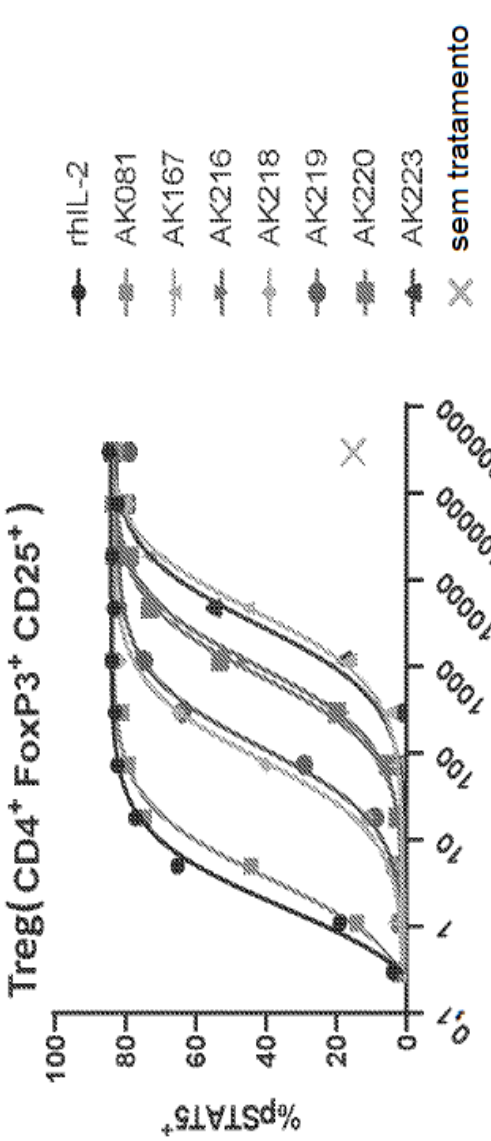


FIG. 19A

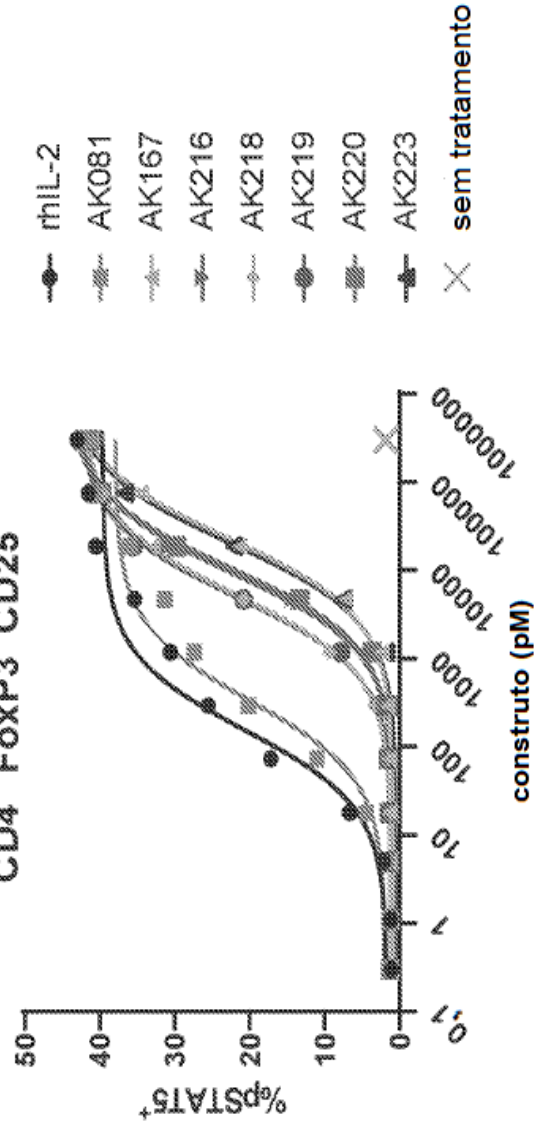


FIG. 19B

Petição 870210046871, de 24/05/2021, pág. 676/703

FIG. 19C

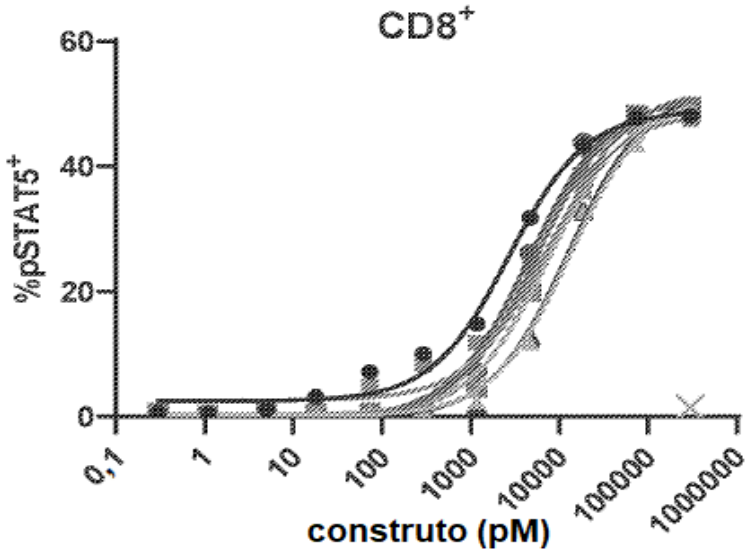


FIG. 19D

Construto	FoxP3+ T_{reg}	CD4+ T_{help}	CD8+ T_{cyto}
	EC_{50} (pM)	EC_{50} (pM)	EC_{50} (pM)
rhIL-2	1,67	154	2710
AK081	3,59	332	6700
AK167	4390	22900	13200
AK216	1020	9200	5490
AK218	86,7	5270	7550
AK219	117	5030	4570
AK220	782	10900	7650
AK223	3040	20200	12600

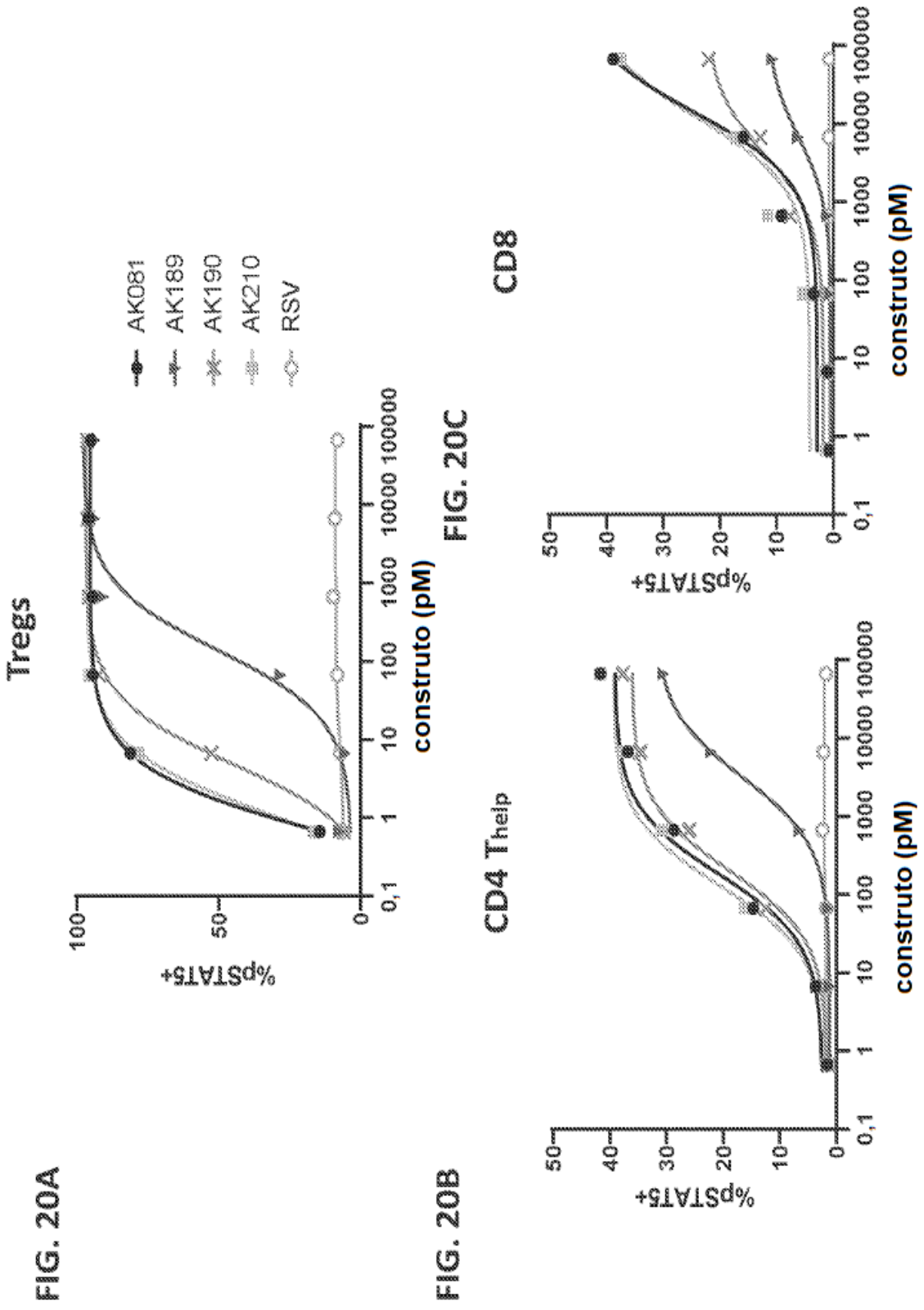


FIG. 20A

FIG. 20B

FIG. 20C

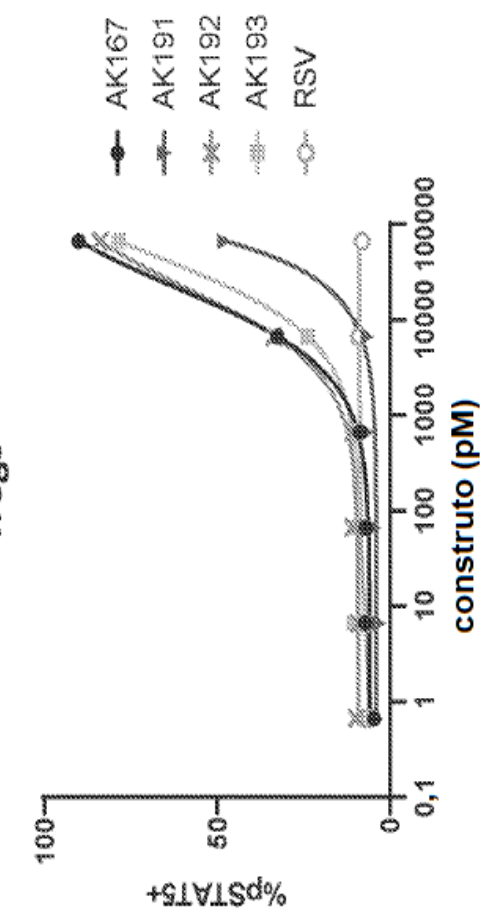


FIG. 21A

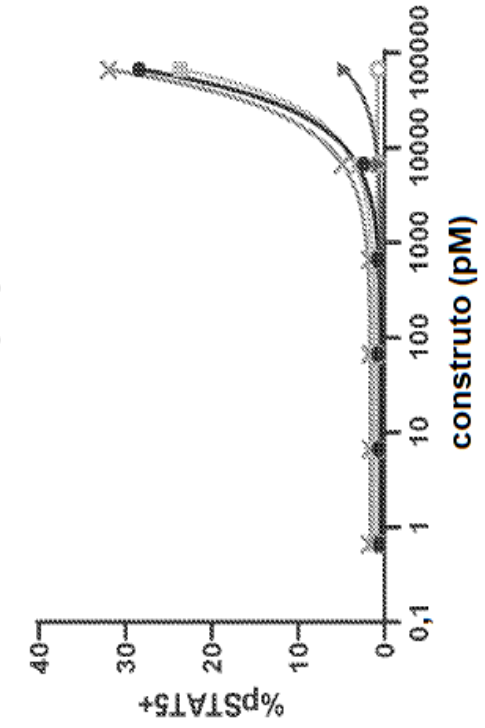


FIG. 21C

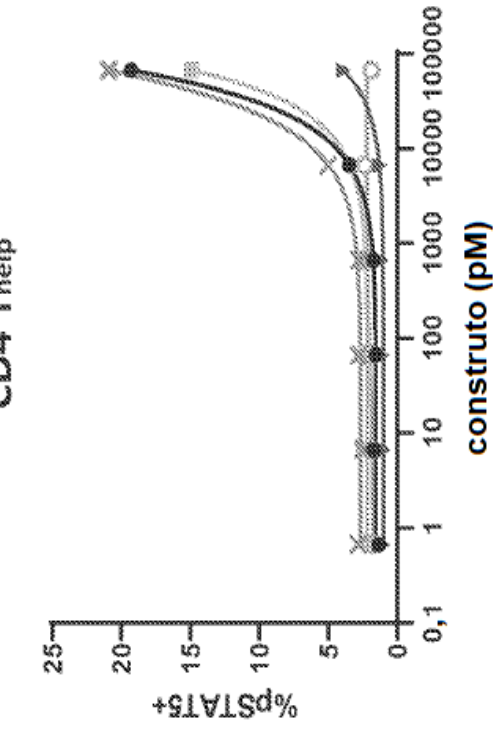


FIG. 21B

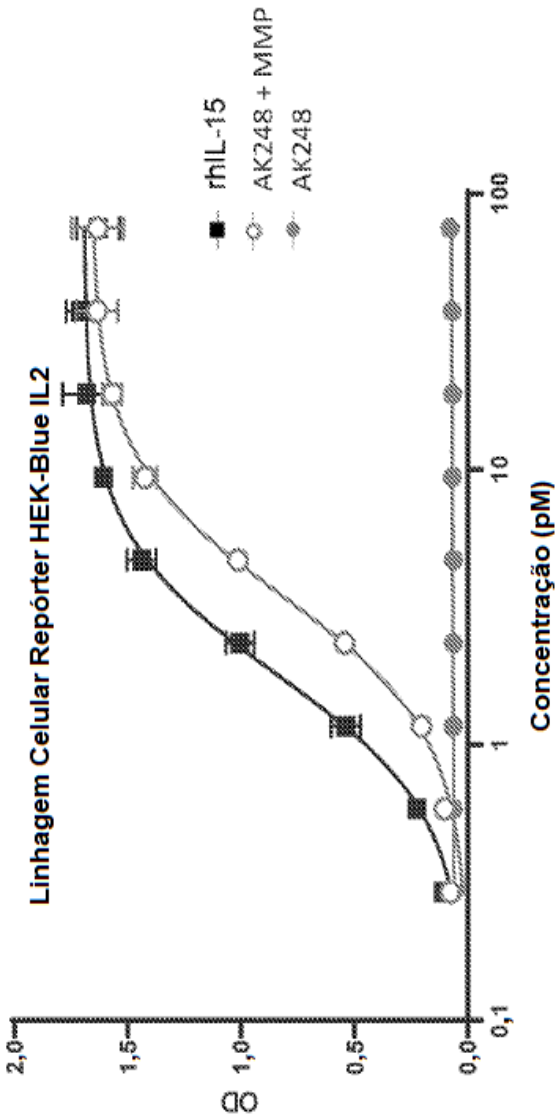


FIG. 22A

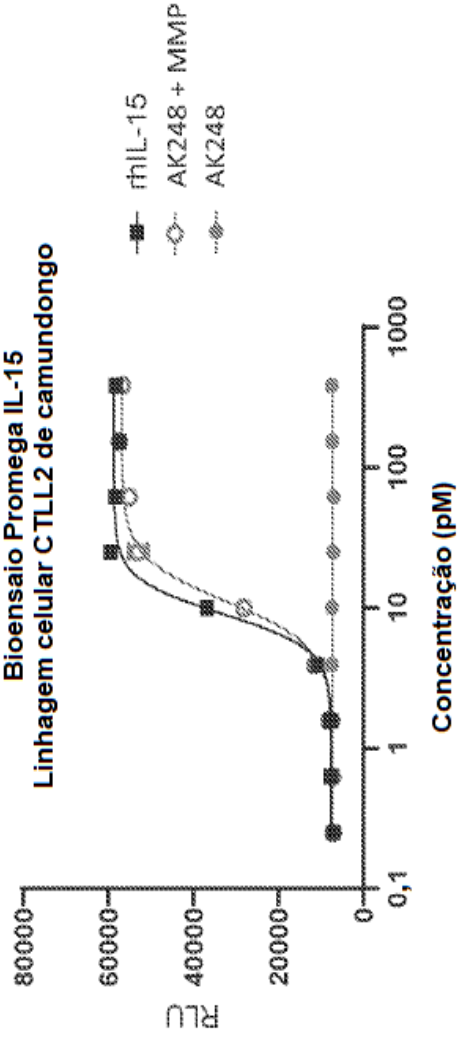


FIG. 22B

FIG. 23A



FIG. 23B

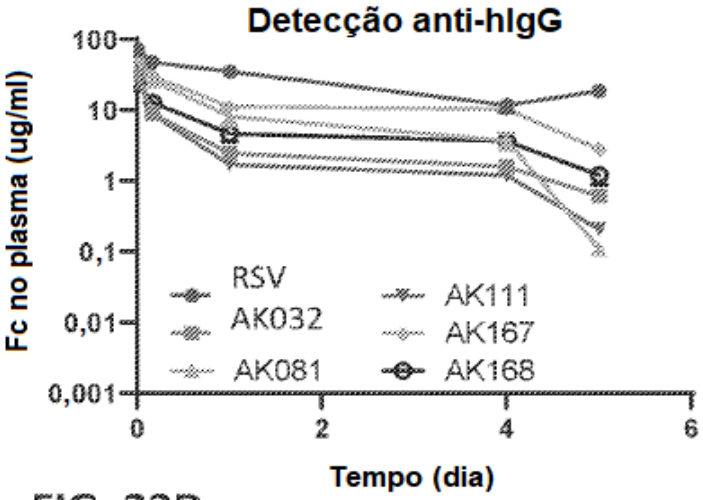


FIG. 23C

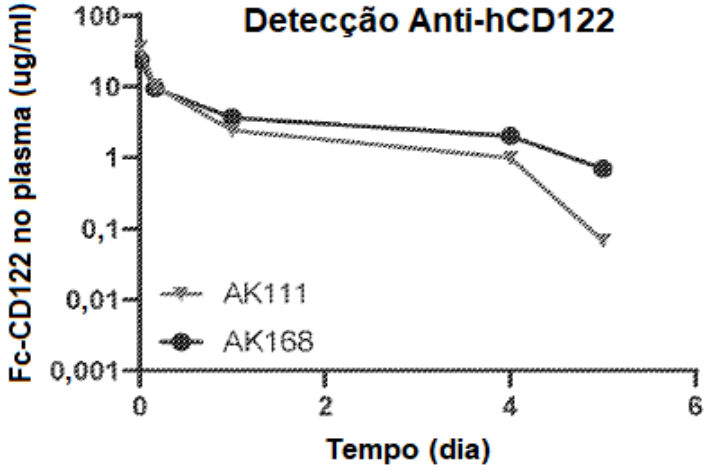


FIG. 23D

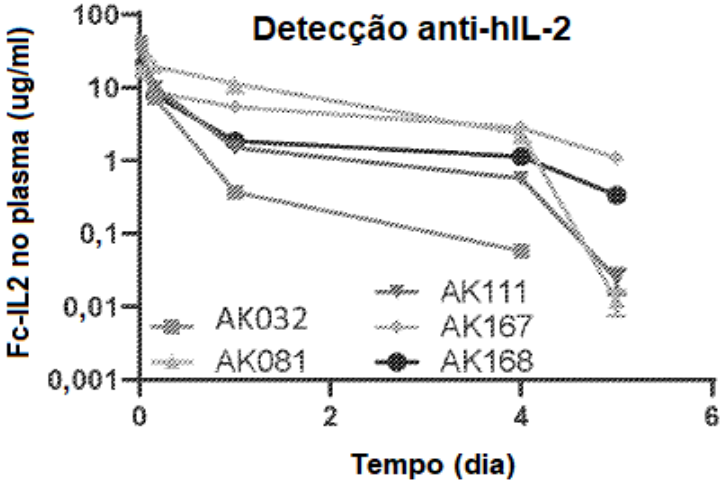


FIG. 24A

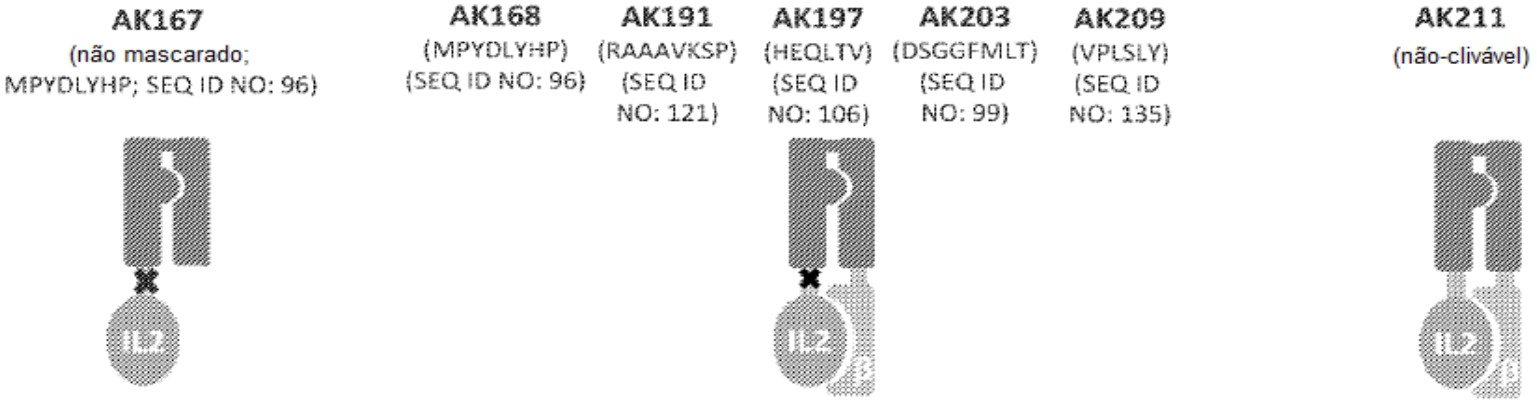
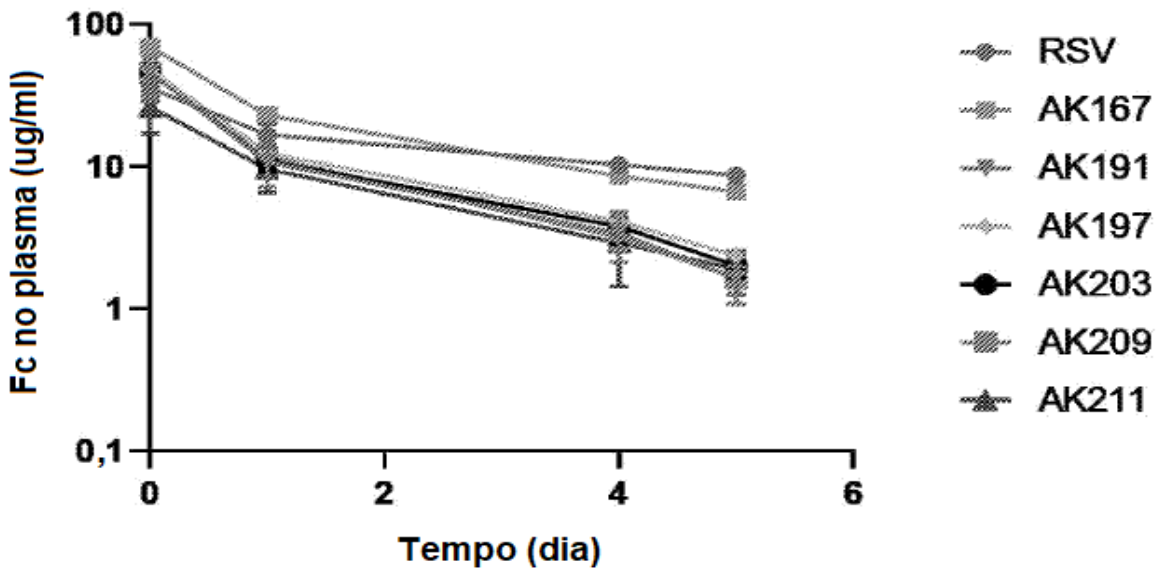


FIG. 24B



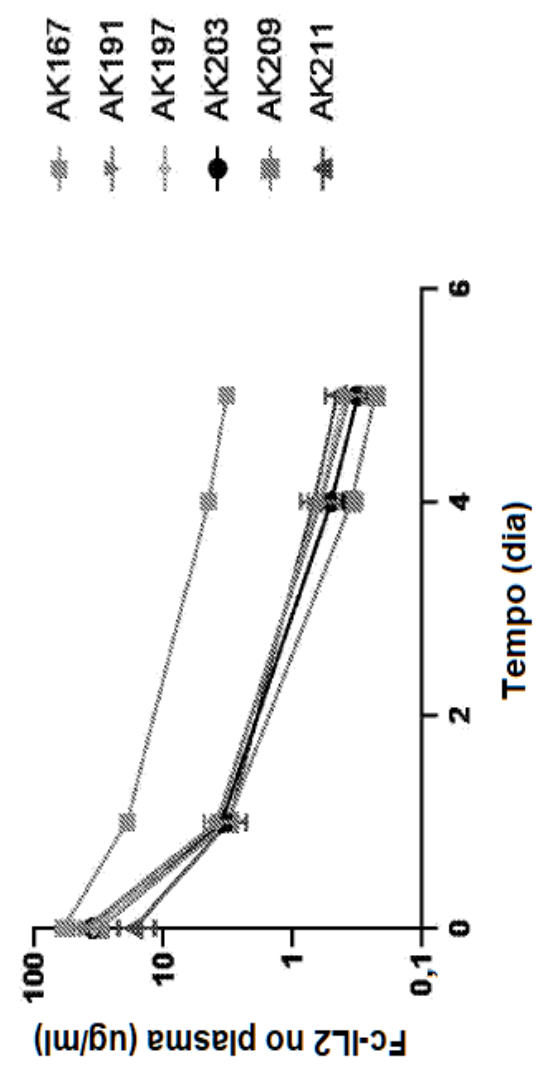


FIG. 24C

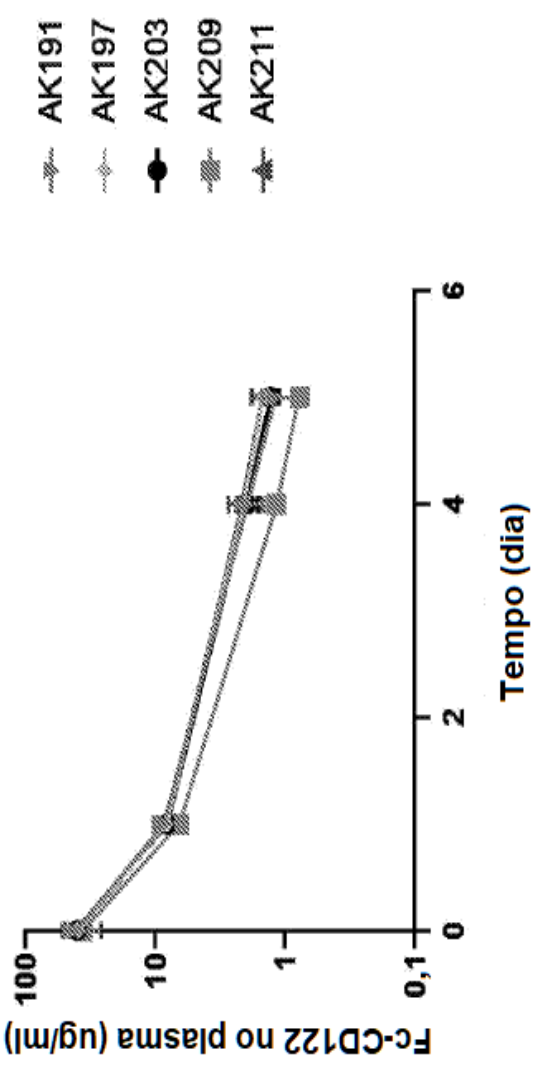


FIG. 24D

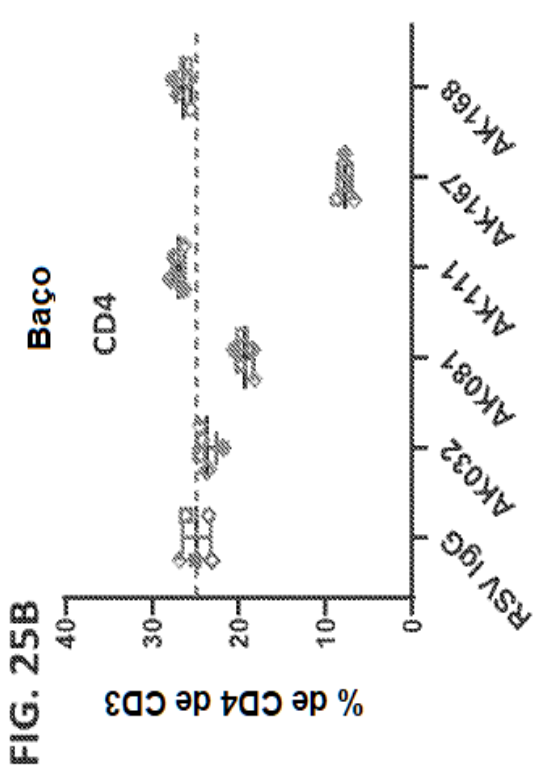


FIG. 25B

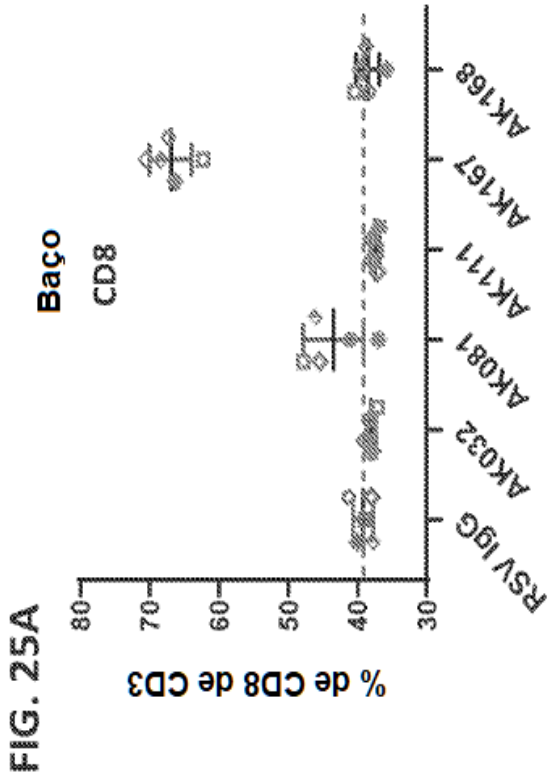


FIG. 25A

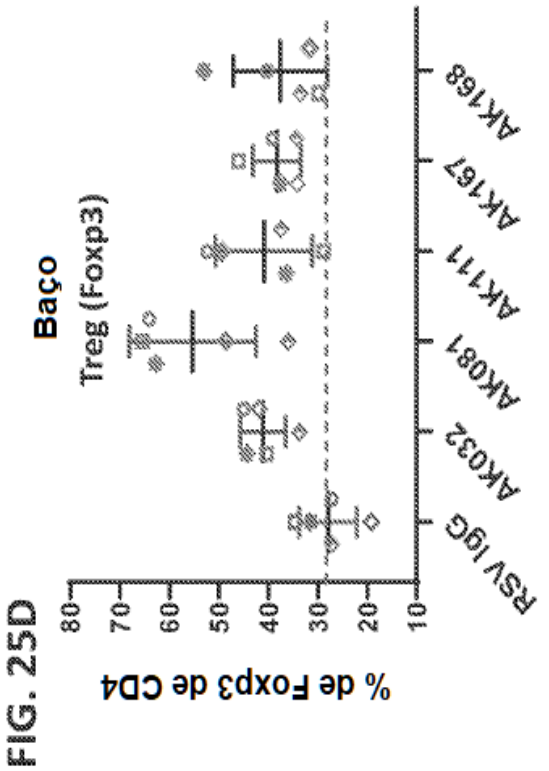


FIG. 25D

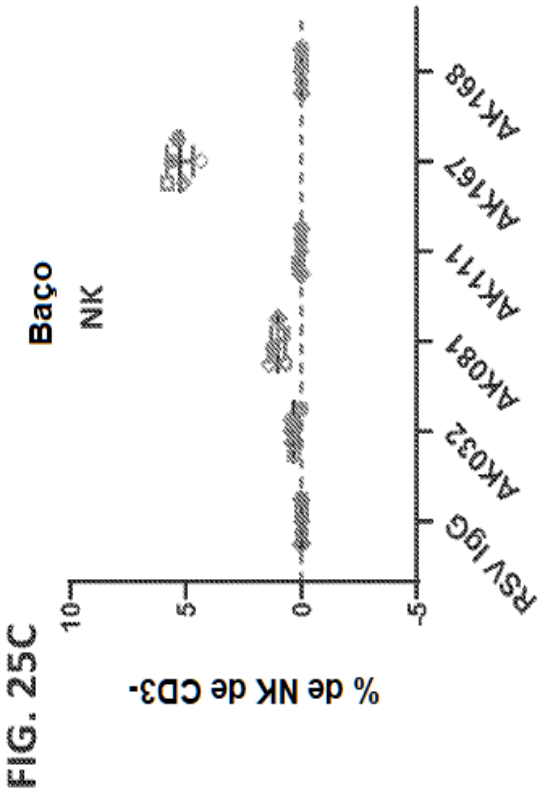


FIG. 25C

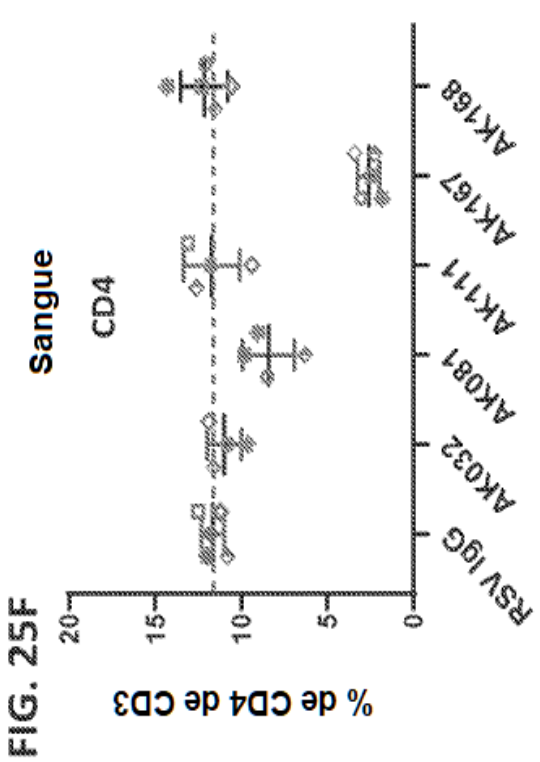


FIG. 25F

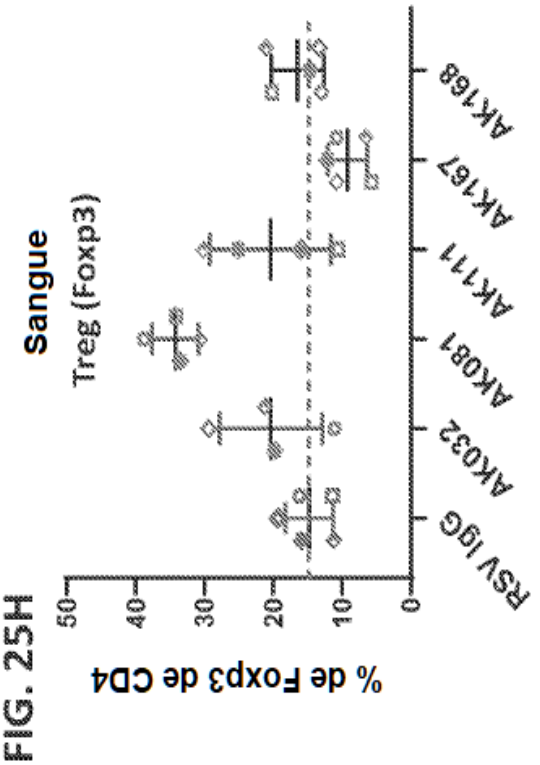


FIG. 25H

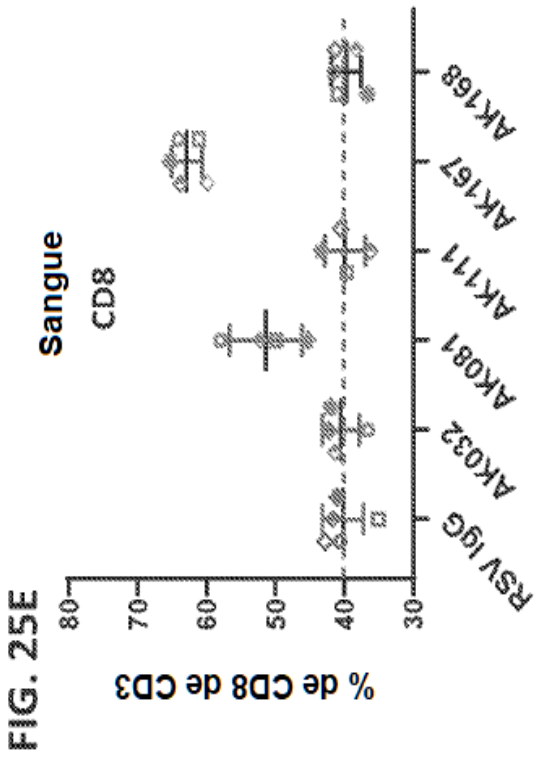


FIG. 25E

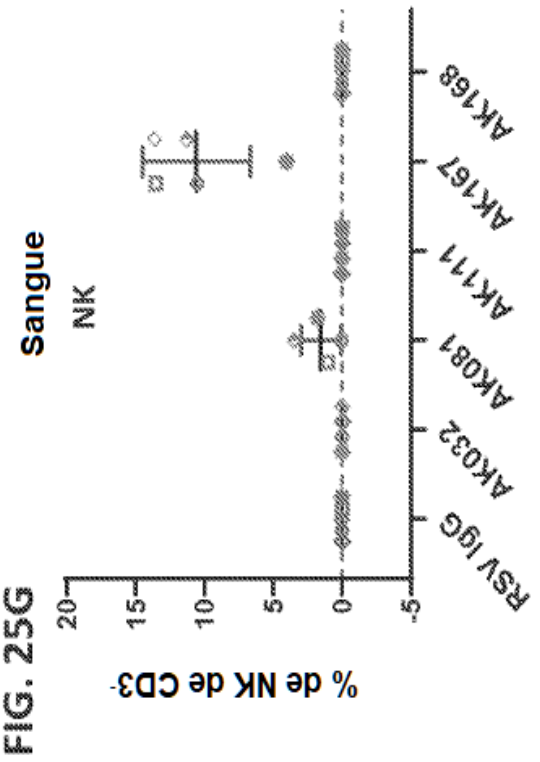


FIG. 25G

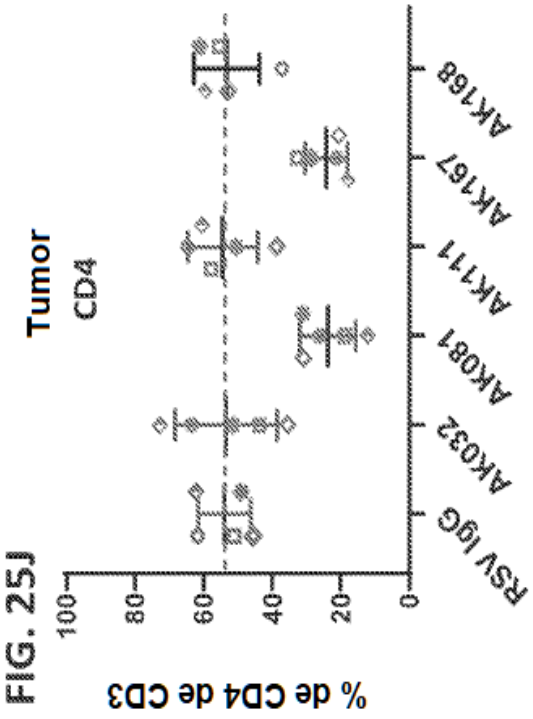


FIG. 25J

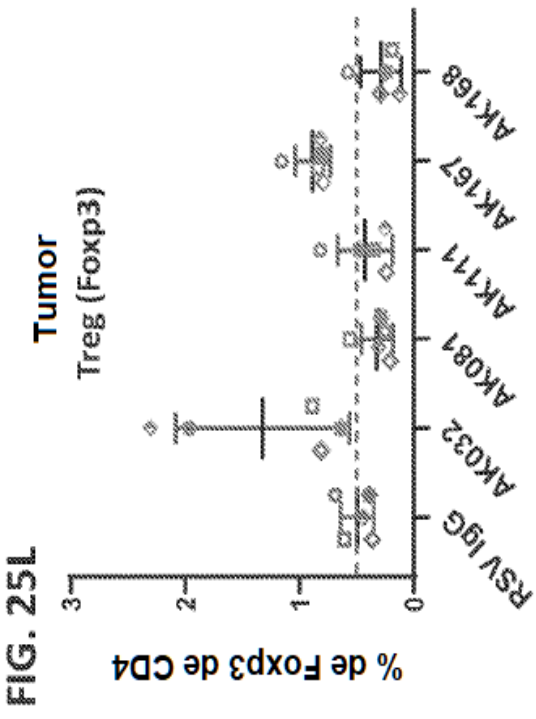


FIG. 25L

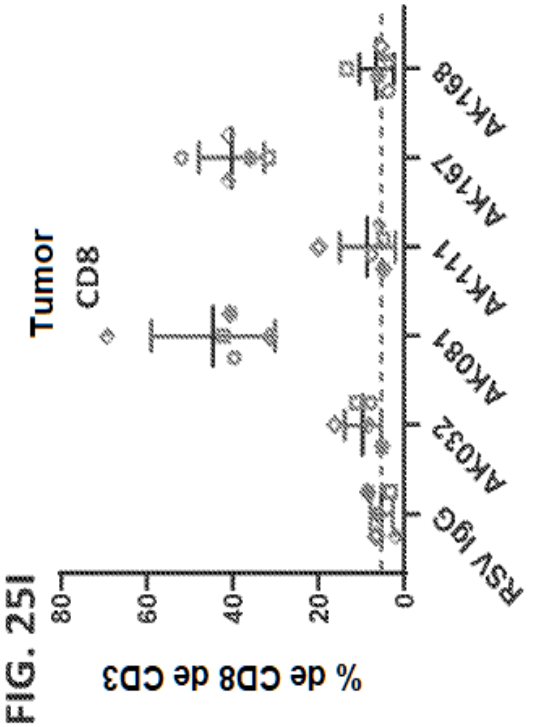


FIG. 25I

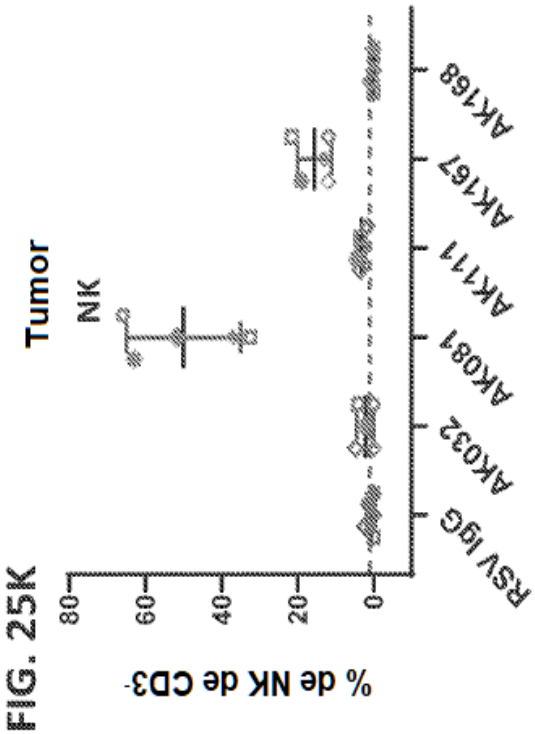
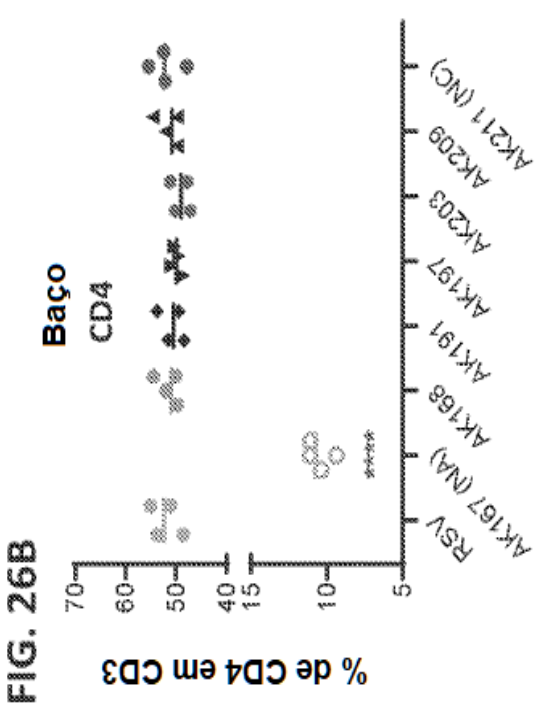
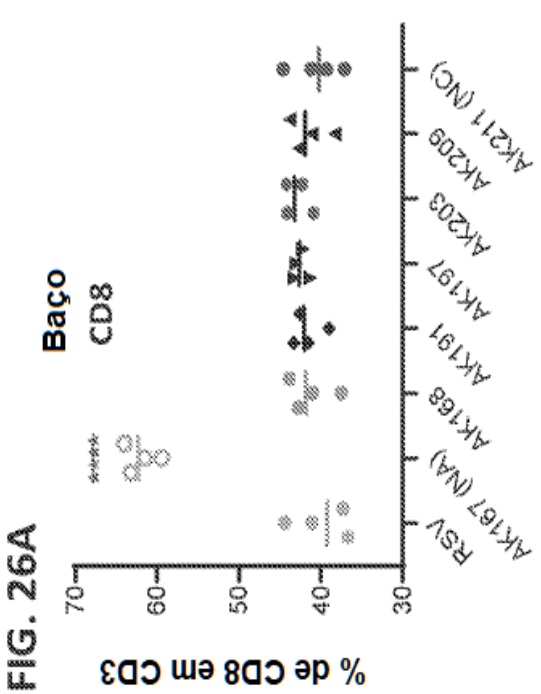
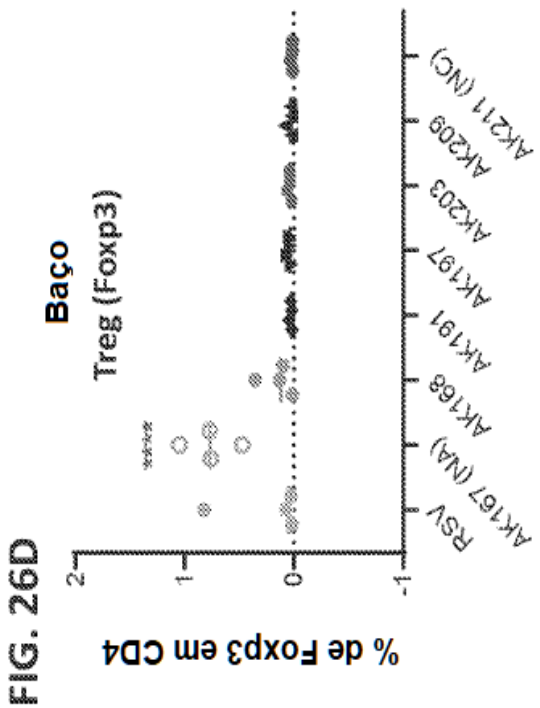
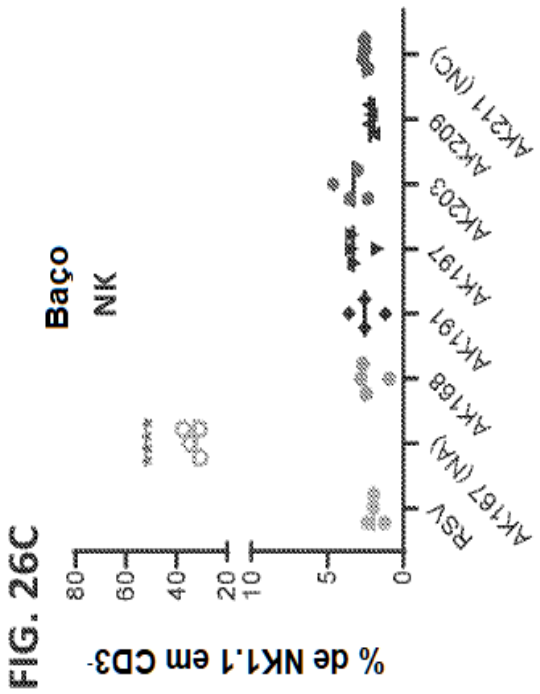


FIG. 25K


FIG. 26B
Baço
CD4
% de CD4 em CD3
70
60
50
40
15
10
5
****
RSV
AK167 (NA)
AK168
AK191
AK197
AK203
AK209
AK211 (NC)


FIG. 26A
Baço
CD8
% de CD8 em CD3
70
60
50
40
30
****
RSV
AK167 (NA)
AK168
AK191
AK197
AK203
AK209
AK211 (NC)


FIG. 26D
Baço
Treg (Foxp3)
% de Foxp3 em CD4
2
1
0
-1
****
RSV
AK167 (NA)
AK168
AK191
AK197
AK203
AK209
AK211 (NC)


FIG. 26C
Baço
NK
% de NK1.1 em CD3-
80
60
40
20
10
5
0
****
RSV
AK167 (NA)
AK168
AK191
AK197
AK203
AK209
AK211 (NC)

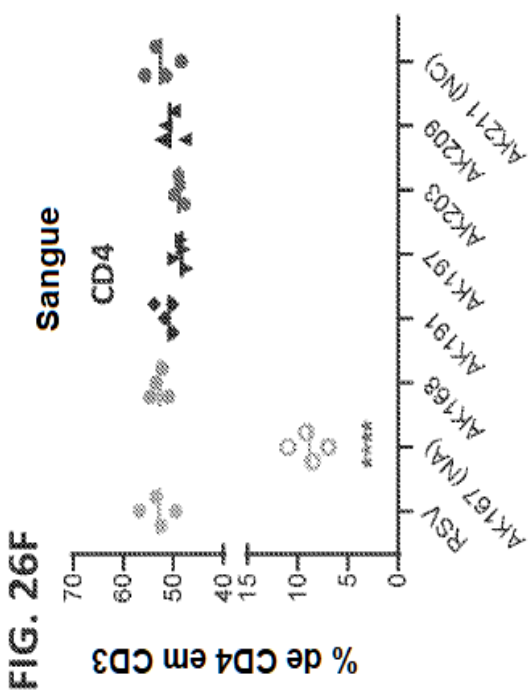


FIG. 26F

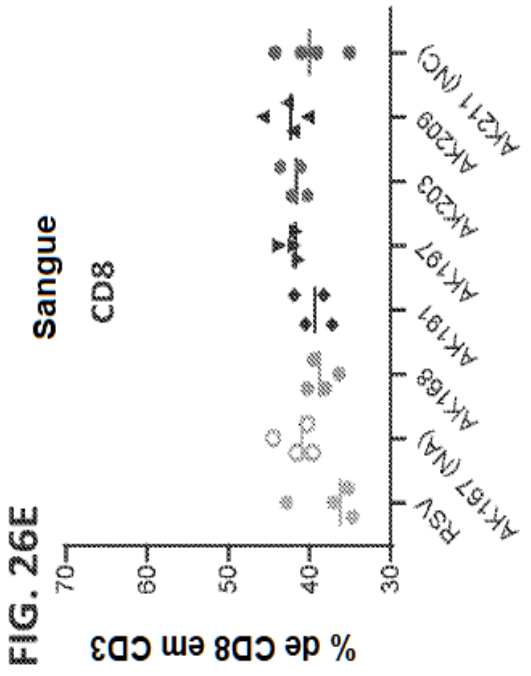


FIG. 26E

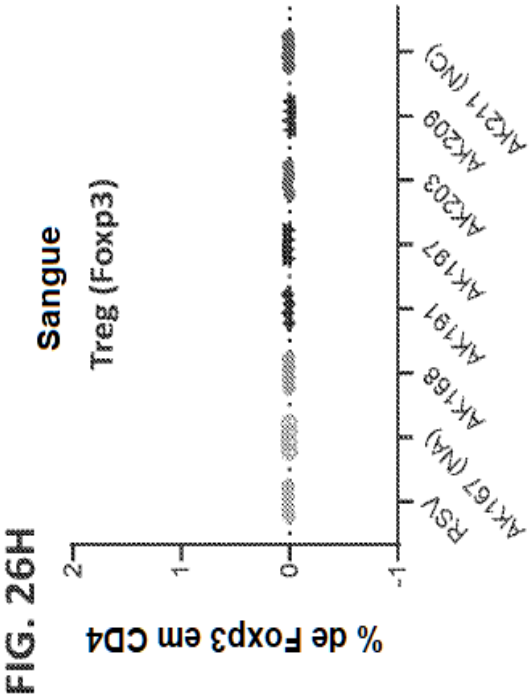


FIG. 26H

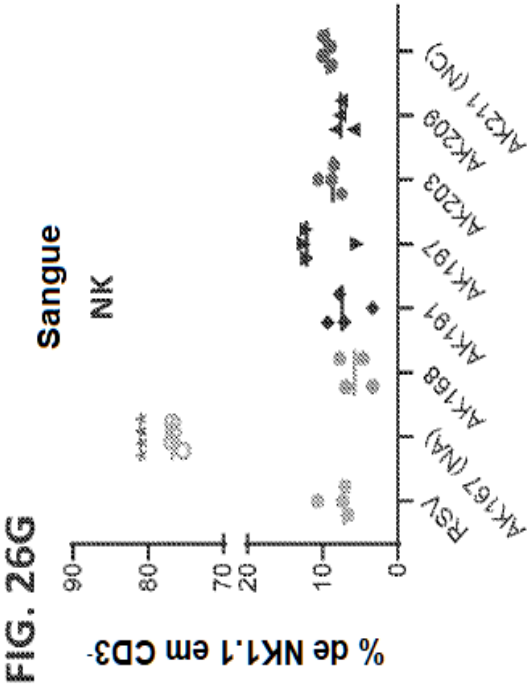
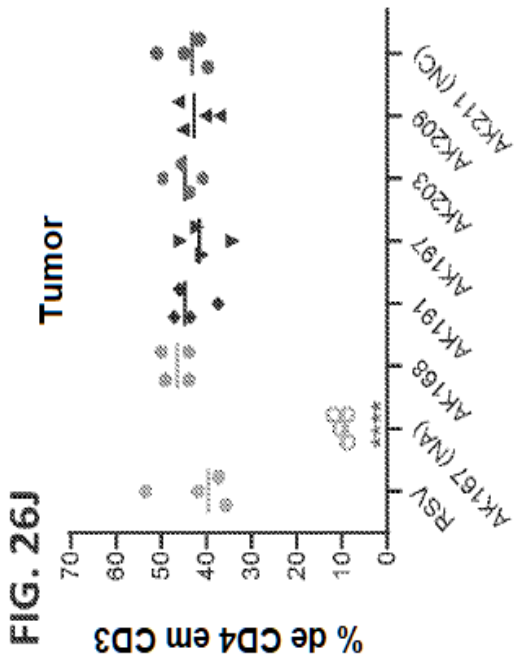
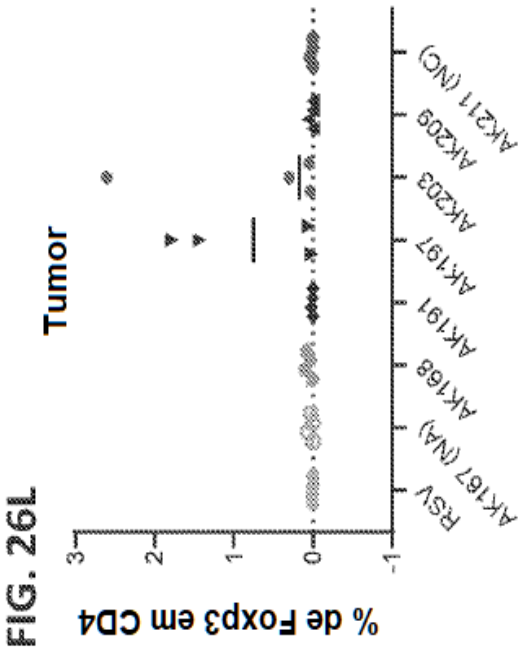
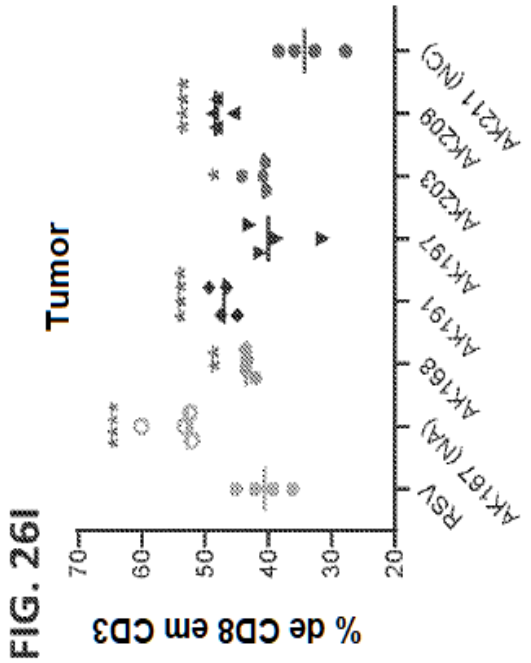
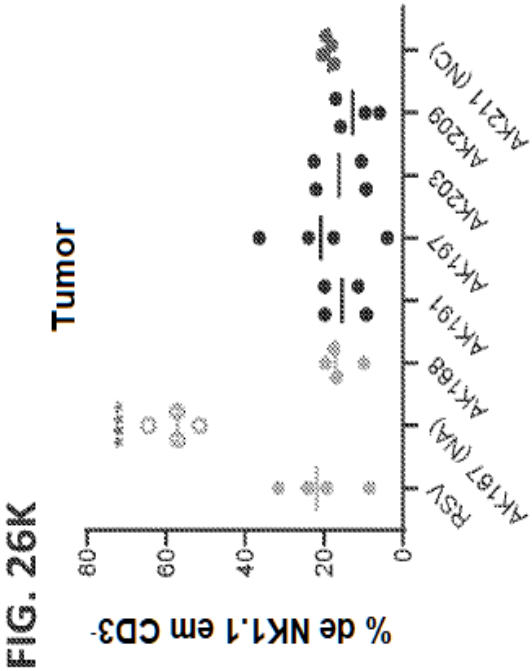


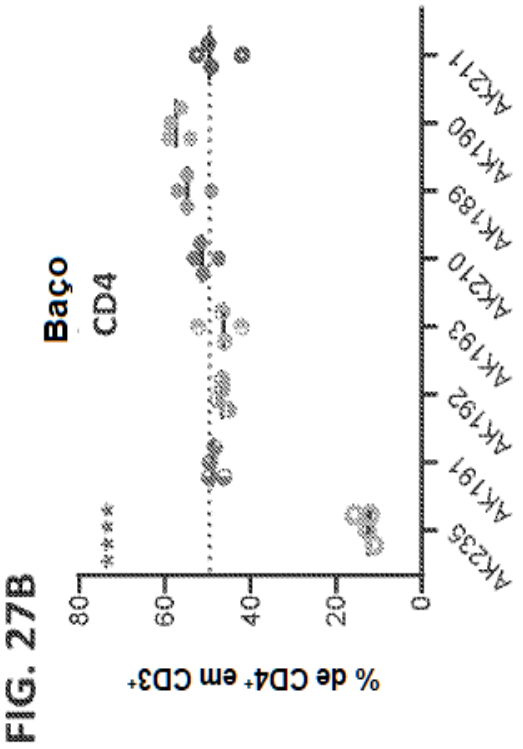
FIG. 26G

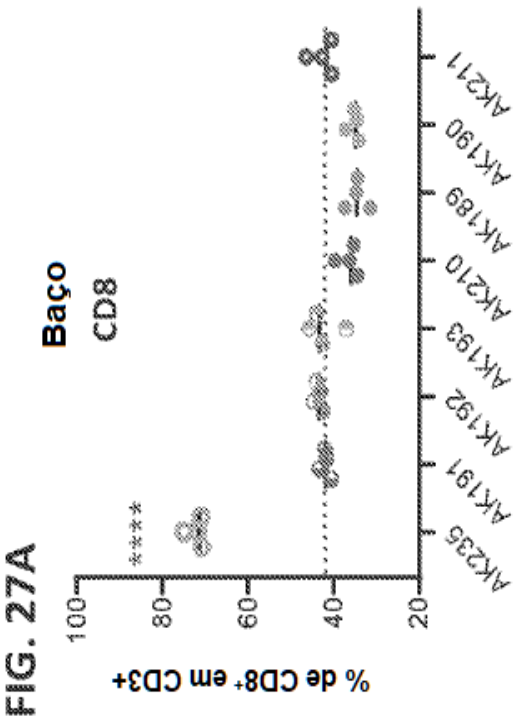

FIG. 26J
Tumor
% de CD4 em CD3
70
60
50
40
30
20
10
0
RSV
AK167 (NA)
AK168
AK191
AK197
AK203
AK209
AK211 (NC)

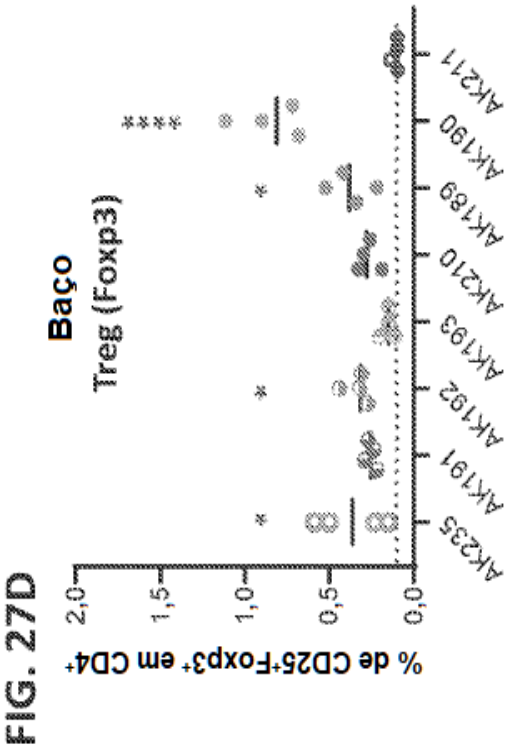

FIG. 26L
Tumor
% de Foxp3 em CD4
3
2
1
0
-1
RSV
AK167 (NA)
AK168
AK191
AK197
AK203
AK209
AK211 (NC)

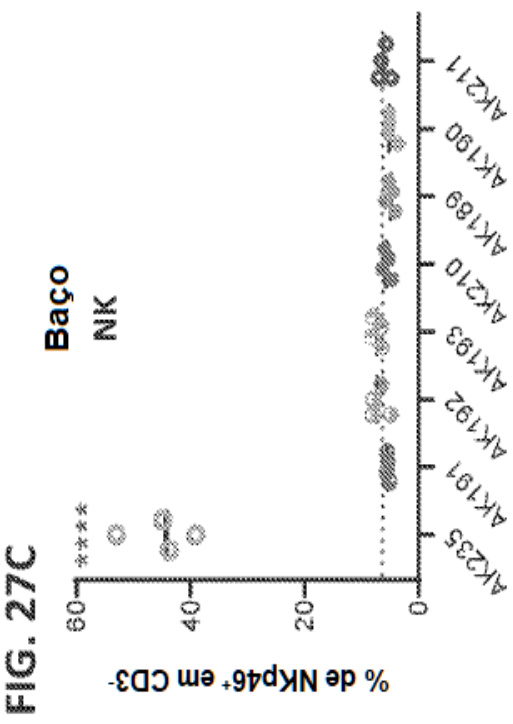

FIG. 26I
Tumor
% de CD8 em CD3
70
60
50
40
30
20
RSV
AK167 (NA)
AK168
AK191
AK197
AK203
AK209
AK211 (NC)

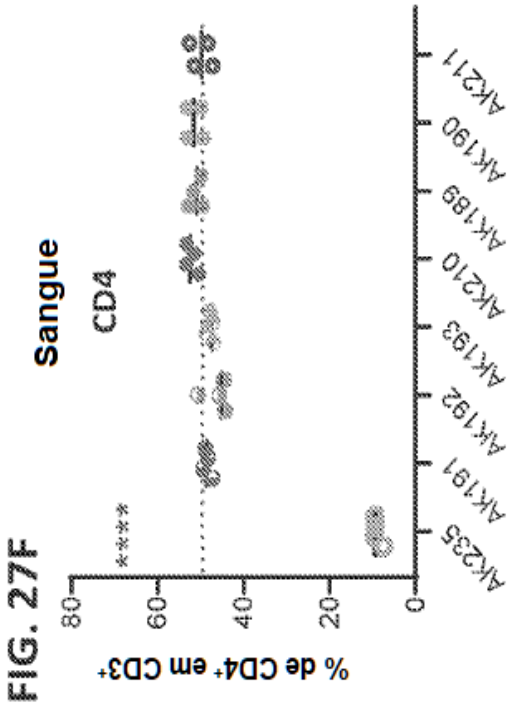

FIG. 26K
Tumor
% de NK1.1 em CD3-
60
40
20
0
RSV
AK167 (NA)
AK168
AK191
AK197
AK203
AK209
AK211 (NC)

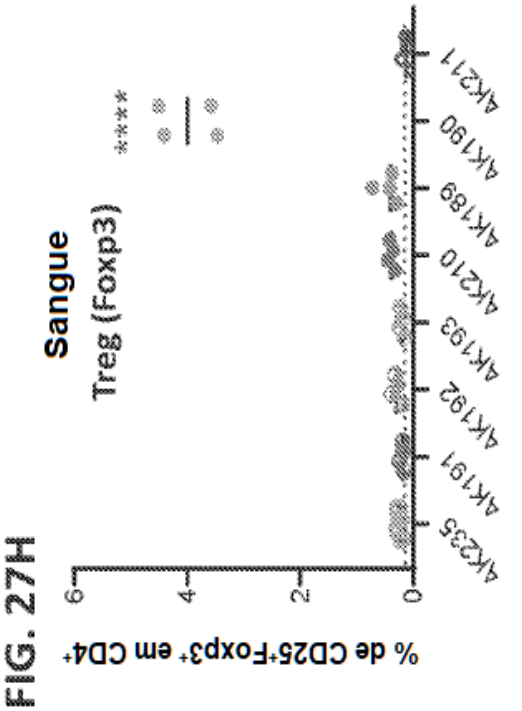

FIG. 27B
Baço
CD4
% de CD4+ em CD3+
****
0
20
40
60
80
AK235
AK191
AK192
AK193
AK210
AK189
AK190
AK211

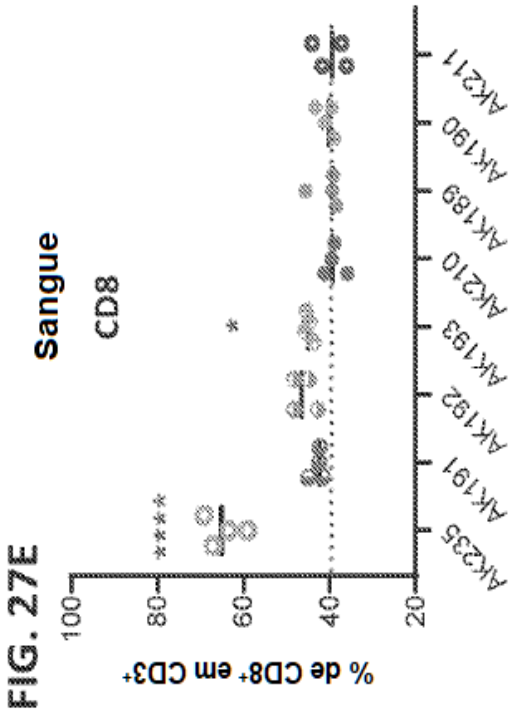

FIG. 27A
Baço
CD8
% de CD8+ em CD3+
****
20
40
60
80
100
AK235
AK191
AK192
AK193
AK210
AK189
AK190
AK211

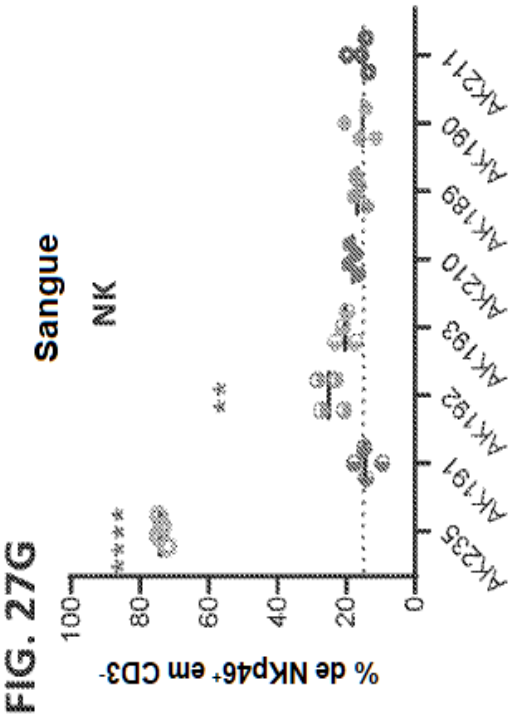

FIG. 27D
Baço
Treg (Foxp3)
% de CD25+Foxp3+ em CD4+
****
*
*
*
0,0
0,5
1,0
1,5
2,0
AK235
AK191
AK192
AK193
AK210
AK189
AK190
AK211

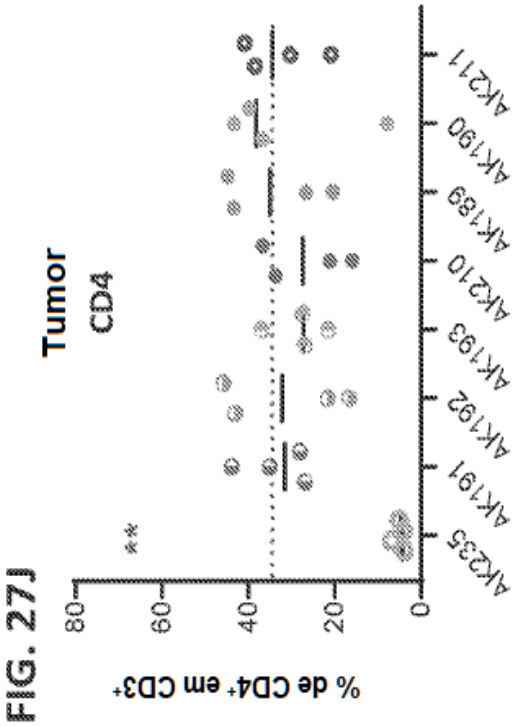

FIG. 27C
Baço
NK
% de NKp46+ em CD3-
****
0
20
40
60
AK235
AK191
AK192
AK193
AK210
AK189
AK190
AK211

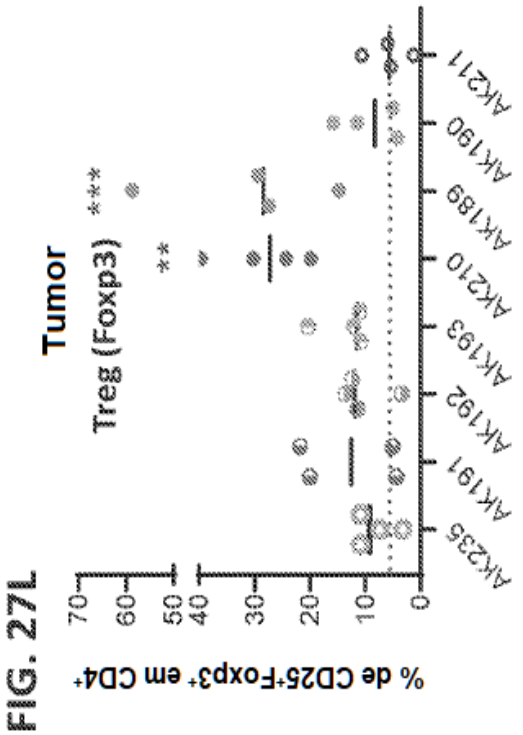

FIG. 27F
Sangue
CD4
% de CD4+ em CD3+
****
0
20
40
60
80
4K235
4K191
4K192
4K193
4K210
4K189
4K190
4K211

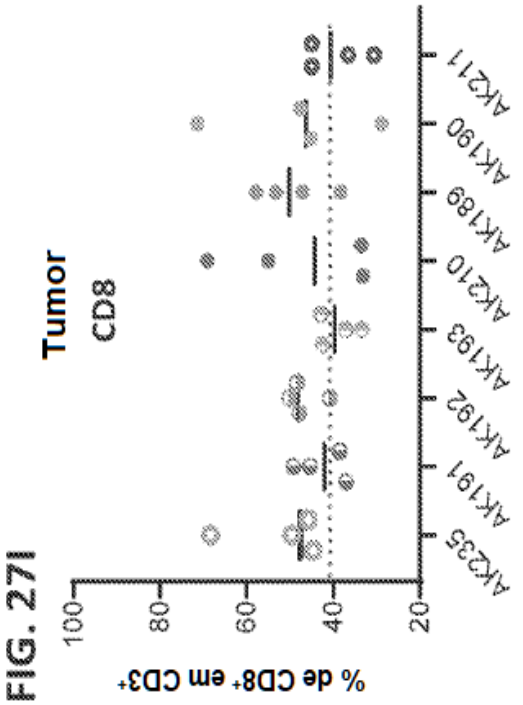

FIG. 27H
Sangue
Treg (Foxp3)
% de CD25+Foxp3+ em CD4+
****
0
2
4
6
4K235
4K191
4K192
4K193
4K210
4K189
4K190
4K211


FIG. 27E
Sangue
CD8
% de CD8+ em CD3+
*
****
20
40
60
80
100
4K235
4K191
4K192
4K193
4K210
4K189
4K190
4K211


FIG. 27G
Sangue
NK
% de NKp46+ em CD3-
**
****
0
20
40
60
80
100
4K235
4K191
4K192
4K193
4K210
4K189
4K190
4K211


FIG. 27J
Tumor
CD4
% de CD4+ em CD3+
**
0
20
40
60
80
AK235
AK191
AK192
AK193
AK210
AK189
AK190
AK211


FIG. 27L
Tumor
Treg (Foxp3)
% de CD25+Foxp3+ em CD4+
**
***
0
10
20
30
40
50
60
70
AK235
AK191
AK192
AK193
AK210
AK189
AK190
AK211


FIG. 27I
Tumor
CD8
% de CD8+ em CD3+
0
20
40
60
80
100
AK235
AK191
AK192
AK193
AK210
AK189
AK190
AK211

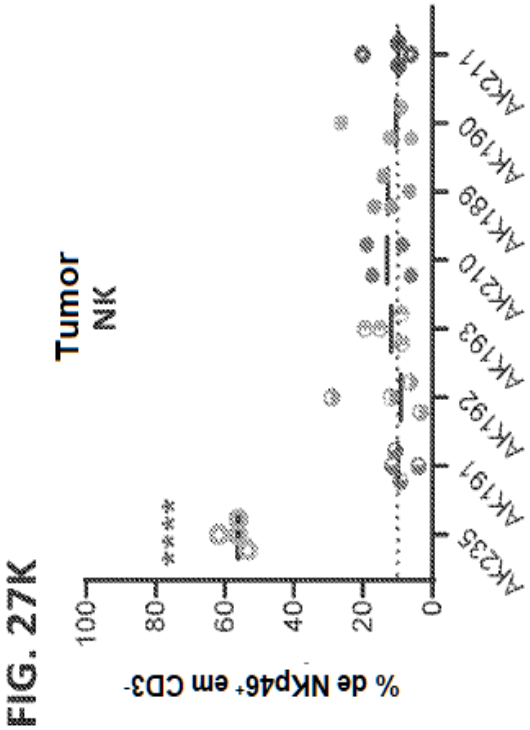

FIG. 27K
Tumor
NK
% de NKp46+ em CD3-
****
0
20
40
60
80
100
AK235
AK191
AK192
AK193
AK210
AK189
AK190
AK211

FIG. 28B

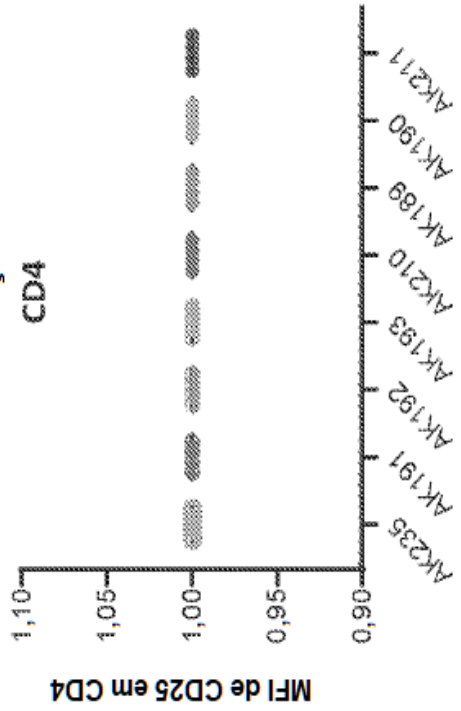


FIG. 28A

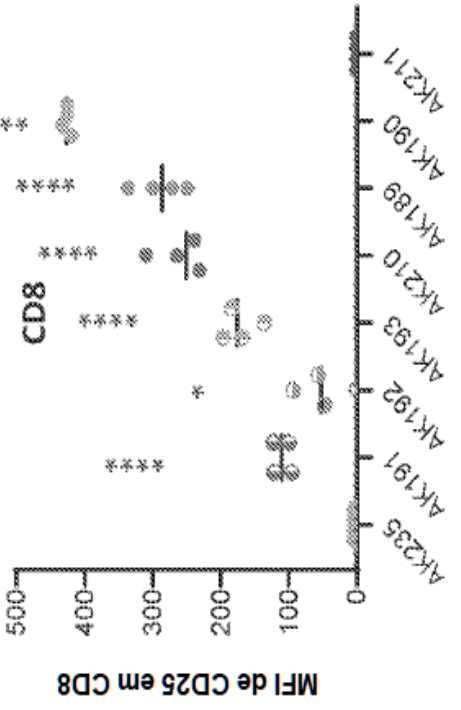


FIG. 28C

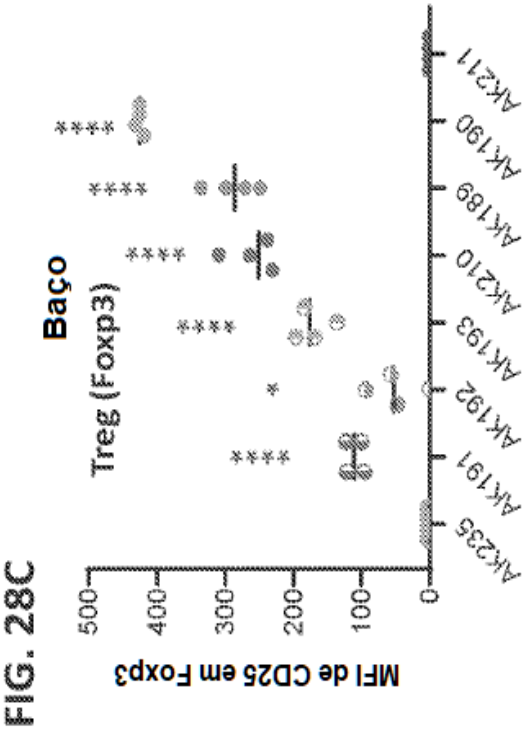


FIG. 28E

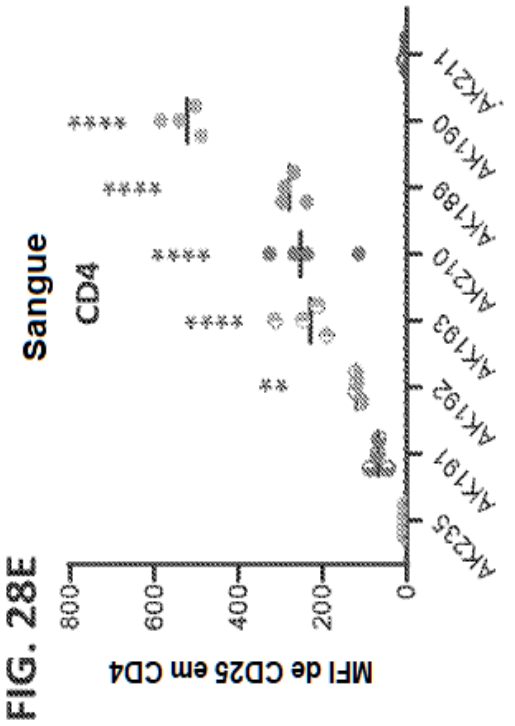


FIG. 28D

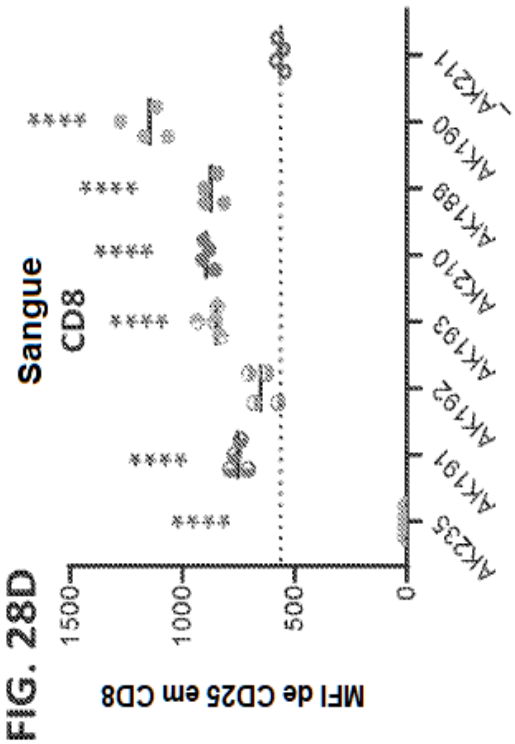
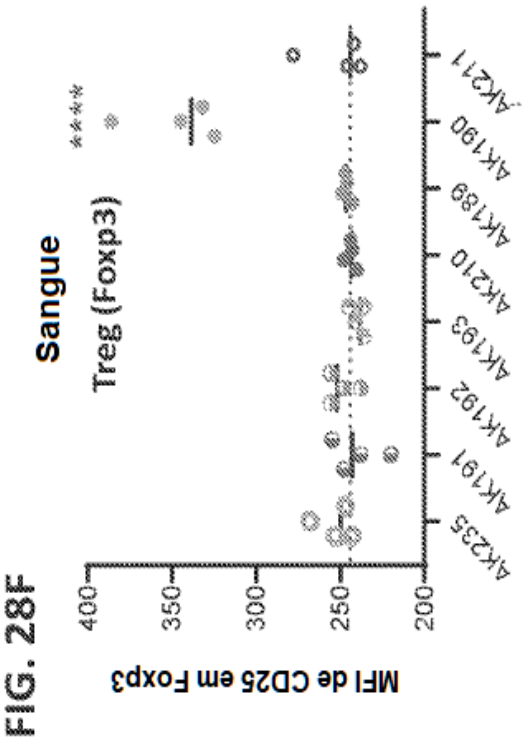


FIG. 28F



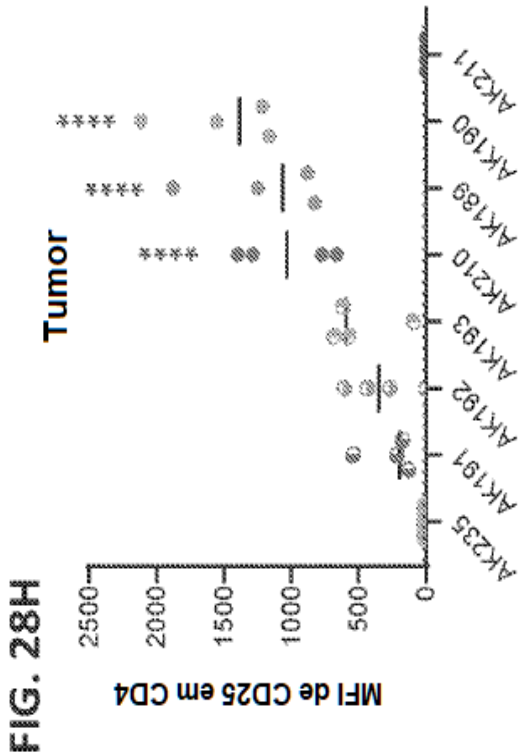


FIG. 28H

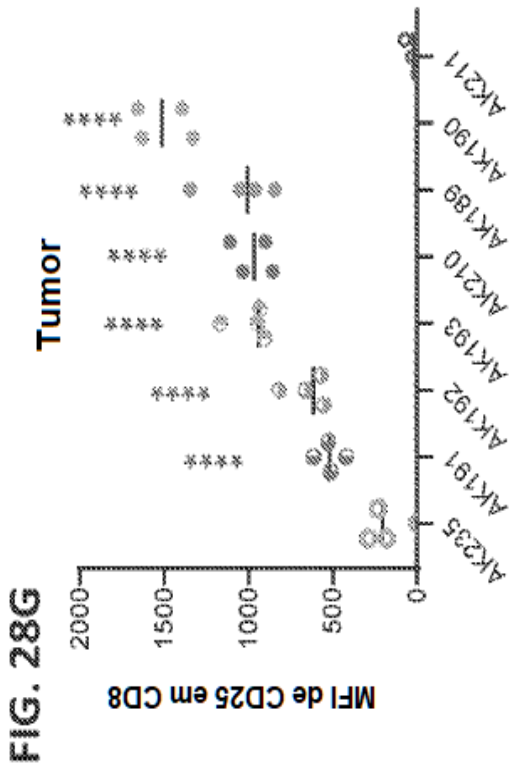


FIG. 28G

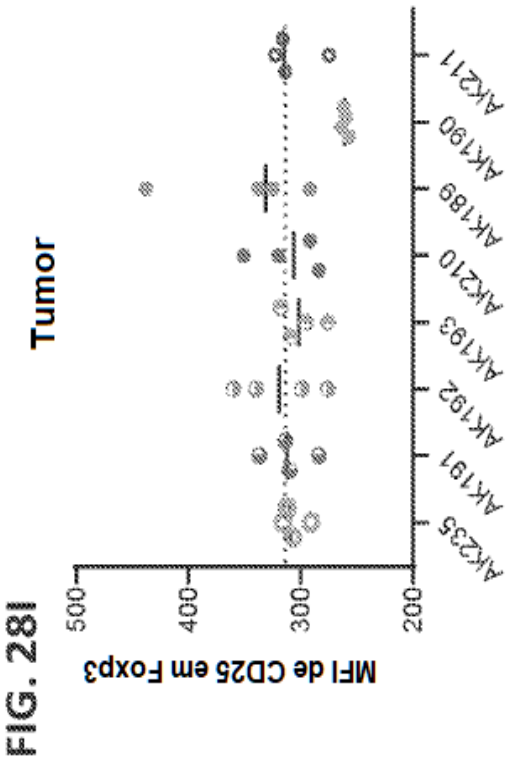
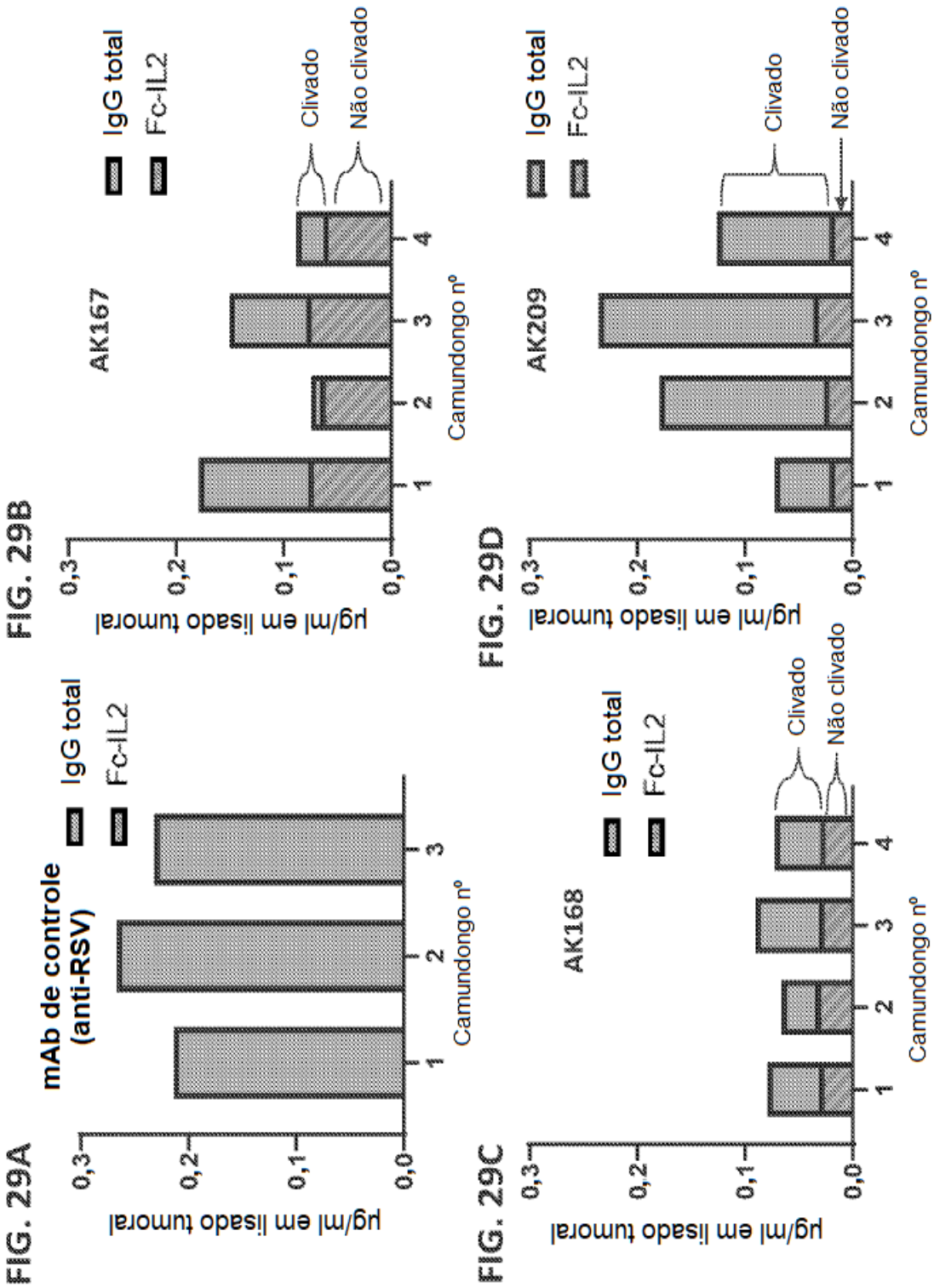


FIG. 28I


FIG. 29A
mAb de controle (anti-RSV)
IgG total
Fc-IL2
µg/ml em lisado tumoral
0,0
0,1
0,2
0,3
1
2
3
Camundongo nº
FIG. 29B
AK167
IgG total
Fc-IL2
Clivado
Não clivado
µg/ml em lisado tumoral
0,0
0,1
0,2
0,3
1
2
3
4
Camundongo nº
FIG. 29C
AK168
IgG total
Fc-IL2
Clivado
Não clivado
µg/ml em lisado tumoral
0,0
0,1
0,2
0,3
1
2
3
4
Camundongo nº
FIG. 29D
AK209
IgG total
Fc-IL2
Clivado
Não clivado
µg/ml em lisado tumoral
0,0
0,1
0,2
0,3
1
2
3
4
Camundongo nº

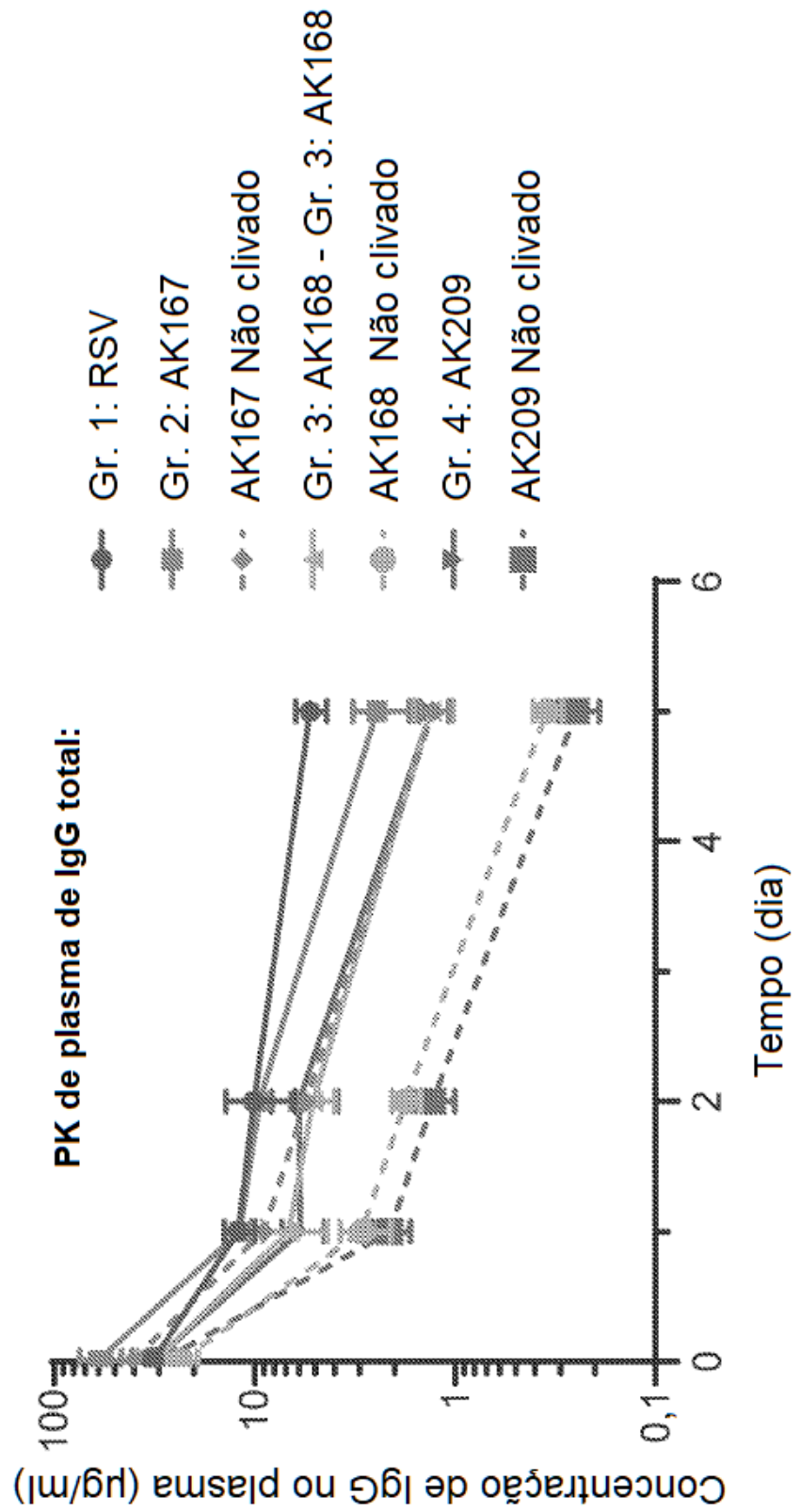

PK de plasma de IgG total:
Gr. 1: RSV
Gr. 2: AK167
AK167 Não clivado
Gr. 3: AK168 - Gr. 3: AK168
AK168 Não clivado
Gr. 4: AK209
AK209 Não clivado
Concentração de IgG no plasma (µg/ml)
100
10
1
0,1
0
2
4
6
Tempo (dia)

FIG. 29E

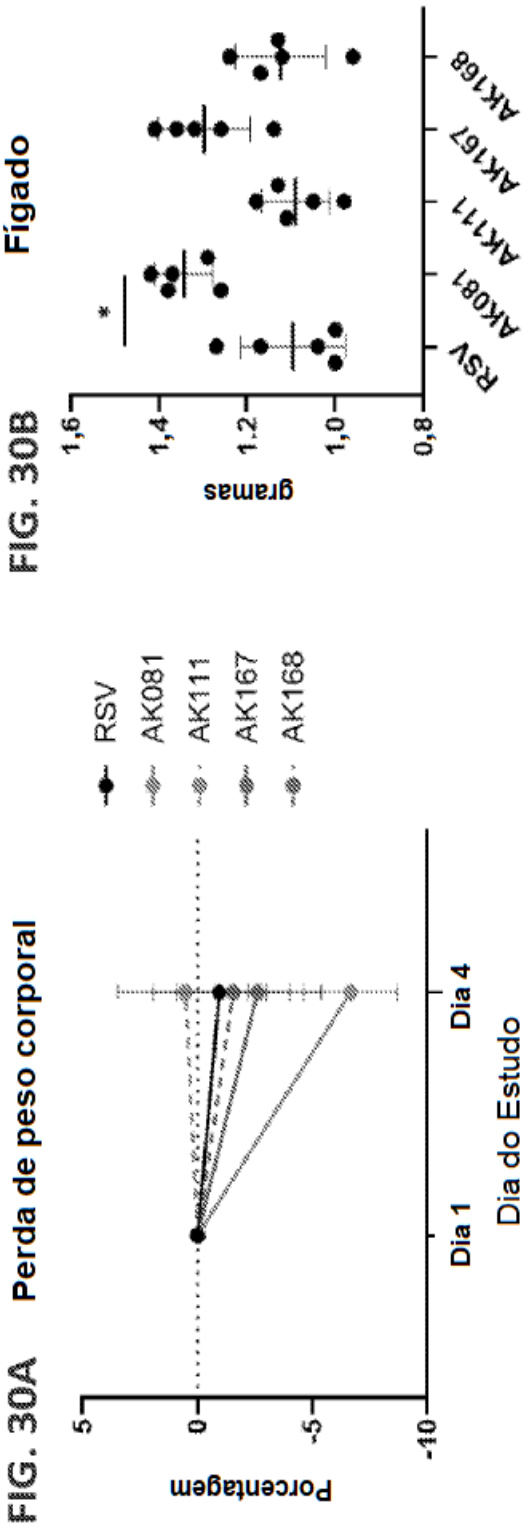
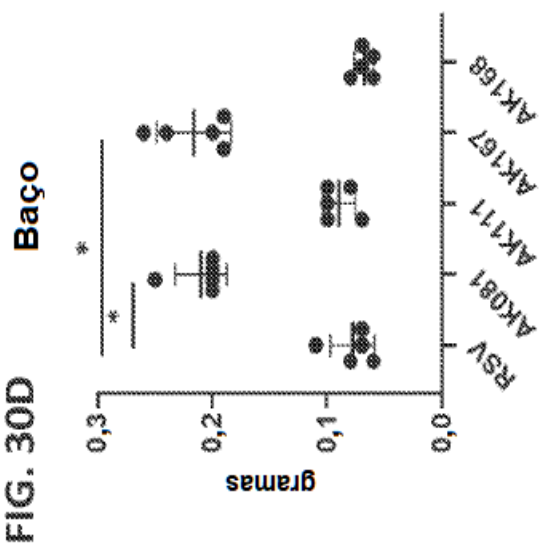

FIG. 30A
Perda de peso corporal
RSV
AK081
AK111
AK167
AK168
Porcentagem
5
0
-5
-10
Dia 1
Dia 4
Dia do Estudo

FIG. 30B
Fígado
gramas
1,6
1,4
1,2
1,0
0,8
*
RSV
AK081
AK111
AK167
AK168


FIG. 30D
Baço
gramas
0,3
0,2
0,1
0,0
*
*
RSV
AK081
AK111
AK167
AK168

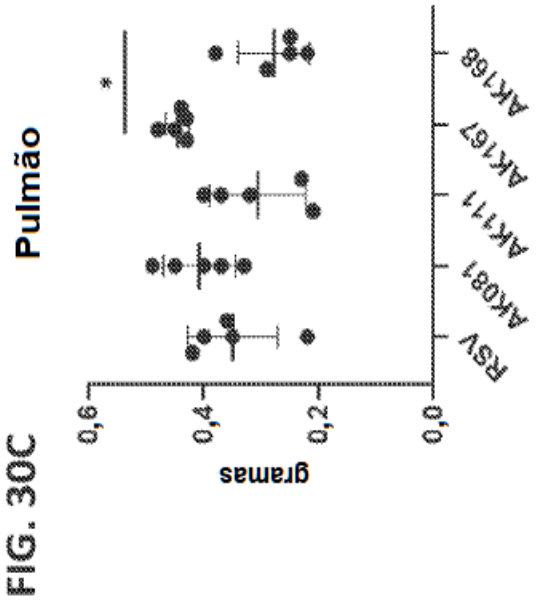

FIG. 30C
Pulmão
gramas
0,6
0,4
0,2
0,0
*
RSV
AK081
AK111
AK167
AK168

FIG. 31A

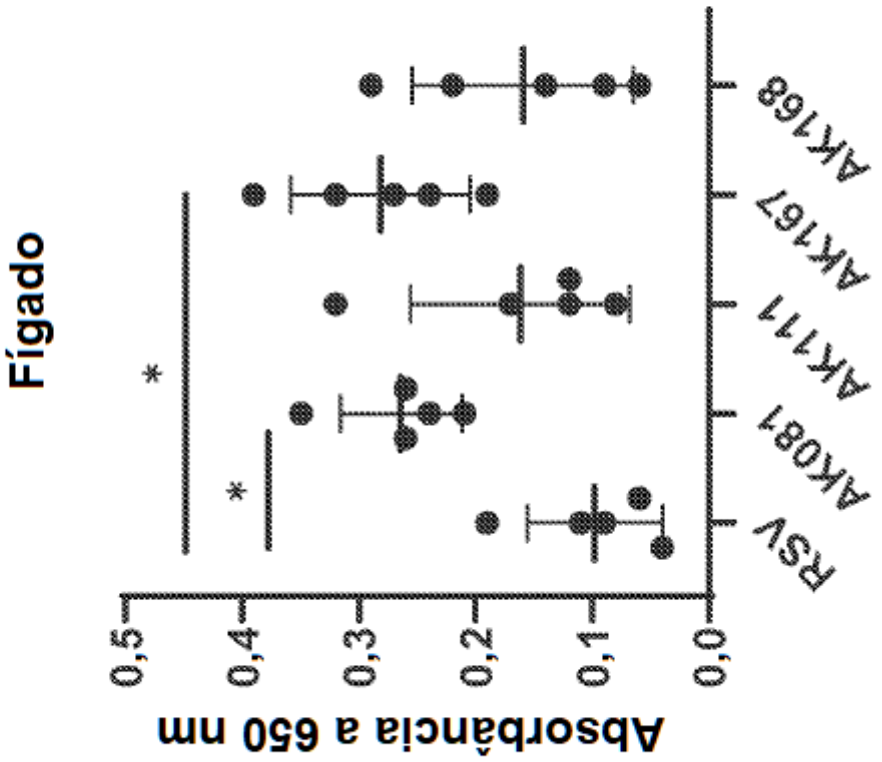


FIG. 31B

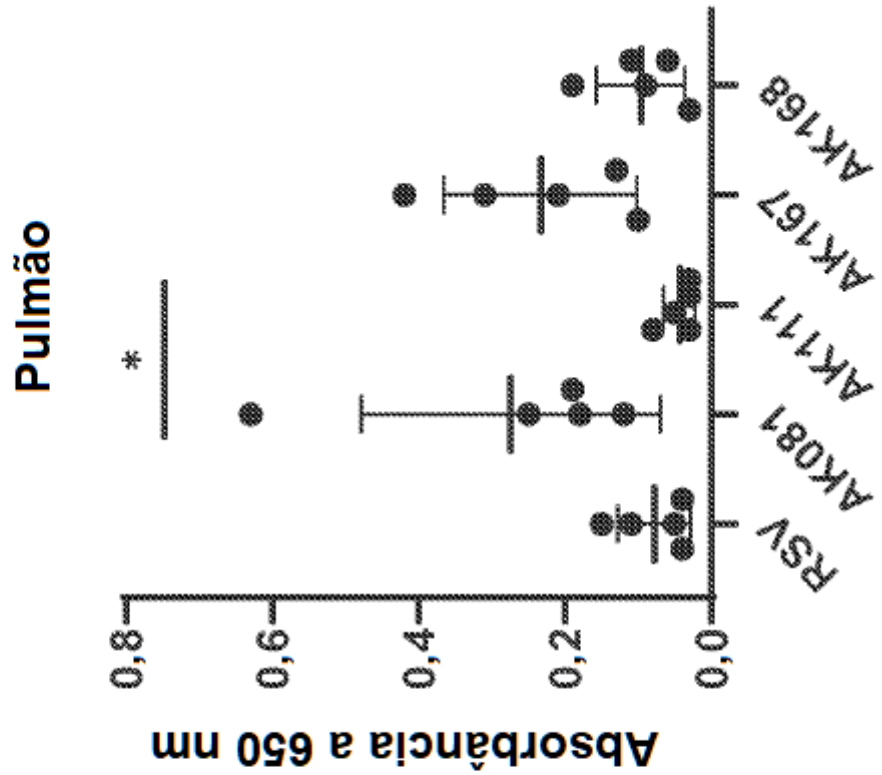


FIG. 32A

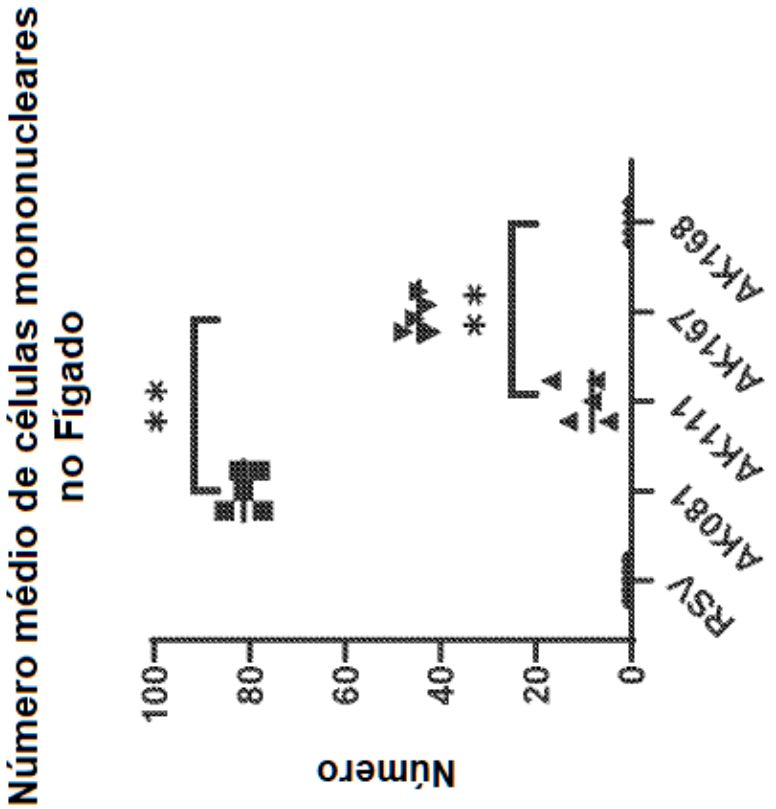


FIG. 32B

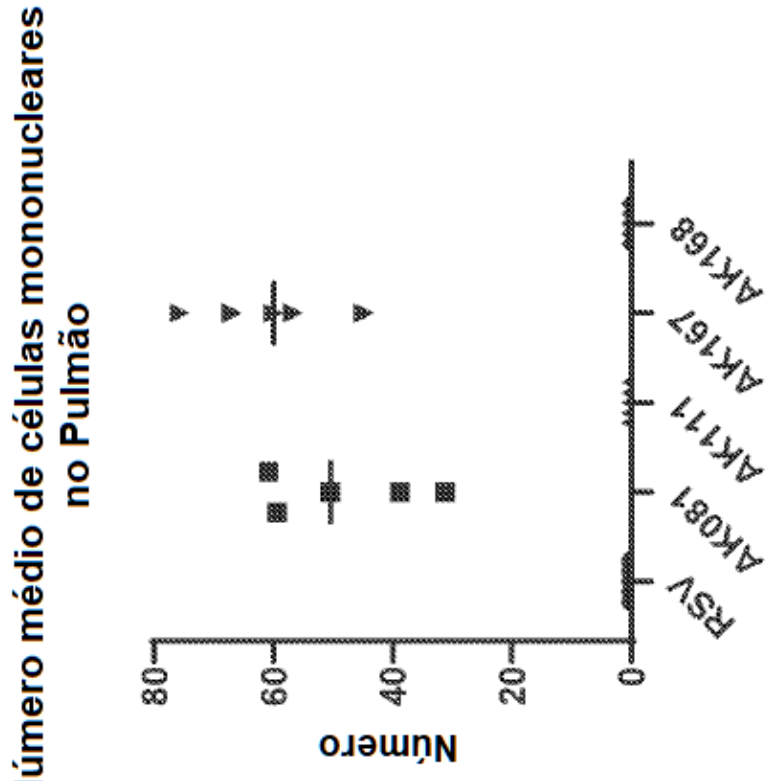


FIG. 33A

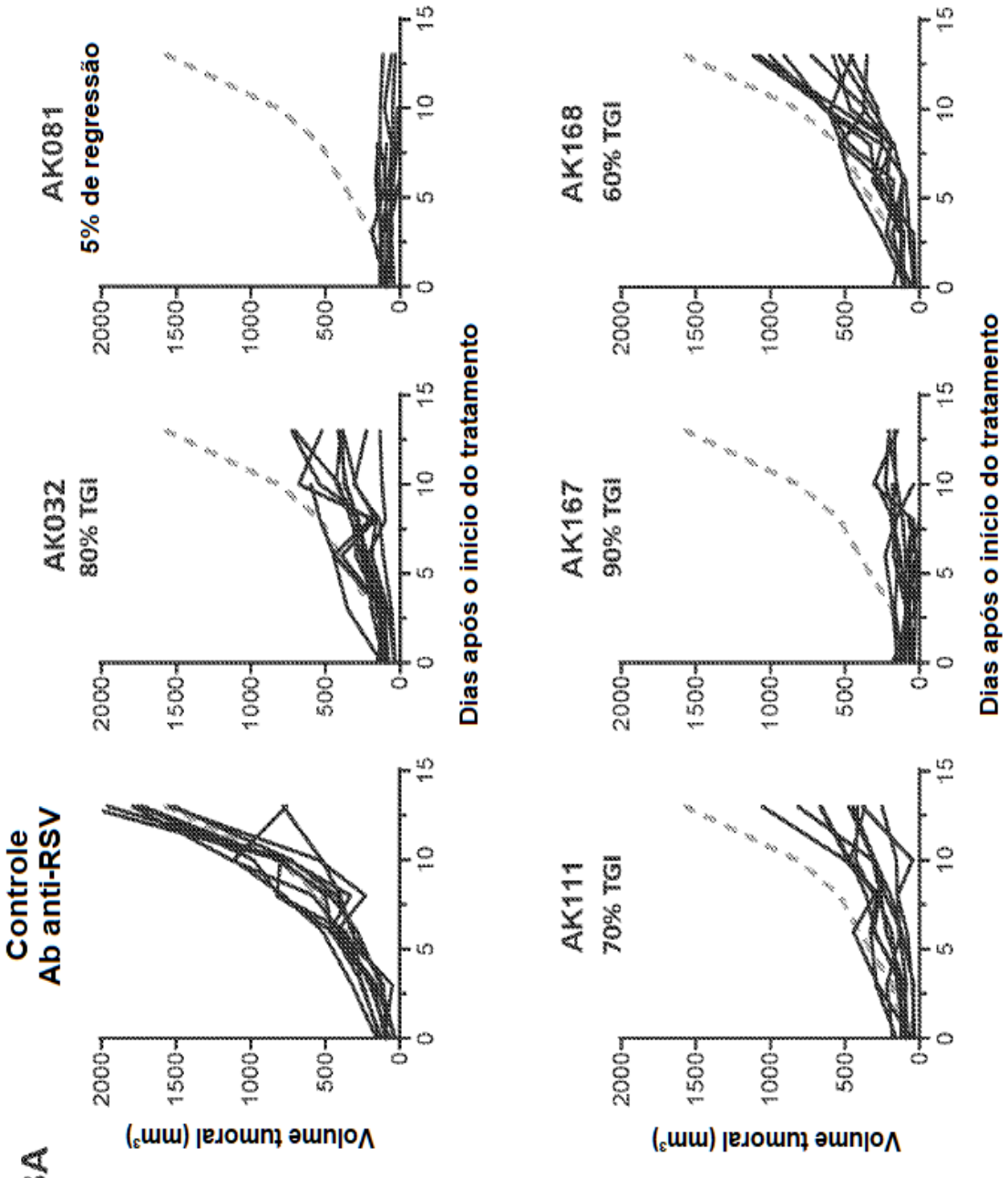
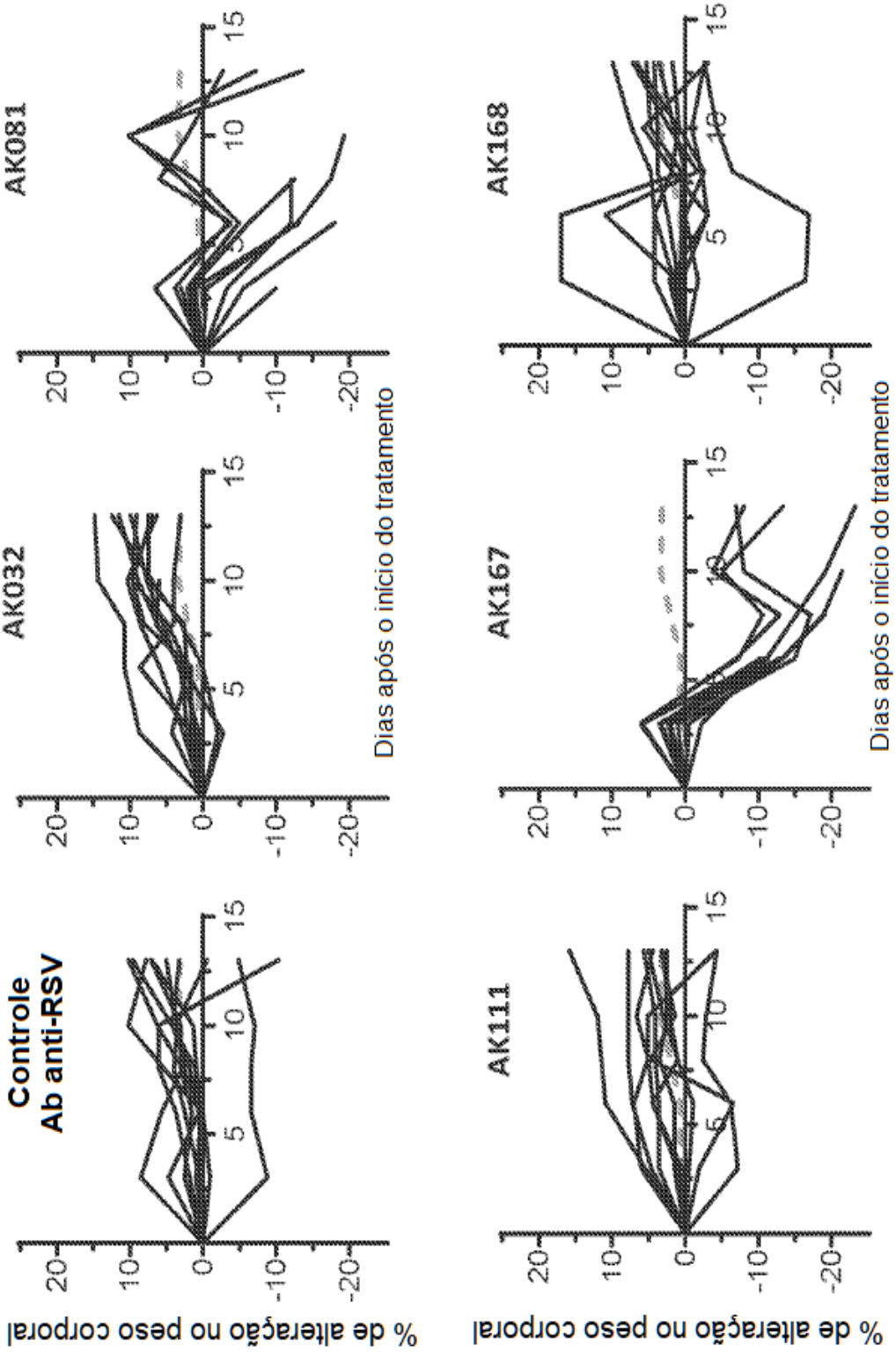

Controle
Ab anti-RSV
AK032
80% TGI
AK081
5% de regressão
AK111
70% TGI
AK167
90% TGI
AK168
60% TGI
Volume tumoral (mm³)
Dias após o início do tratamento
0
500
1000
1500
2000
0
5
10
15

FIG. 33B


Controle
Ab anti-RSV
AK032
AK081
AK111
AK167
AK168
% de alteração no peso corporal
Dias após o início do tratamento
20
10
0
-10
-20
5
10
15

RESUMO

“CITOCINAS MASCARADAS, ÁCIDO NUCLEICO, VETOR, CÉLULA HOSPEDEIRA, MÉTODOS PARA PRODUZIR UMA CITOCINA MASCARADA, PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA NEOPLÁSICA E PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA OU AUTOIMUNE NEOPLÁSICA, COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E KIT”

Trata-se de citocinas ou fragmentos funcionais das mesmas que, em algumas modalidades, são modificadas para serem mascaradas por uma porção química de mascaramento em um ou mais sítios de ligação a receptor da citocina ou fragmento funcional da mesma. Em algumas modalidades, as citocinas são modificadas de modo que se tornem ativáveis por uma protease em um sítio de ligação, tal como em um microambiente tumoral, incluindo-se um ligante proteoliticamente clivável. Em algumas modalidades, o ligante proteoliticamente clivável liga a citocina à porção química de mascaramento, liga a citocina a um domínio de extensão de meia vida e/ou liga a porção química de mascaramento a um domínio de extensão de meia vida. A porção química de mascaramento bloqueia, oclui, inibe (por exemplo, diminui) ou, de outro modo, previne (por exemplo, máscaras) a atividade ou a ligação da citocina ao seu receptor ou proteína cognatos. Após a clivagem proteolítica do ligante clivável no sítio-alvo, a citocina se torna ativada, o que a torna capaz de se ligar ao receptor cognato ou à proteína com afinidade aumentada.

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

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 1533-0102_Late Filing_Sequence Listing_APD-LYY.TXT
- Data de Geração do Código: 24/05/2021
- Hora de Geração do Código: 17:01:54
- Código de Controle:
    - Campo 1: A715299FC5EE1E8E
    - Campo 2: 1D0D7307CBA16FE7