



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

(21) BR 112020002871-1 A2

(22) Data do Depósito: 15/08/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 28/07/2020



(54) Título: VARIANTES FC DE IGG PARA USO VETERINÁRIO

(51) Int. Cl.: A61K 38/17; A61K 39/395; A61K 39/40; C07K 14/31; C07K 16/28; (...).

(30) Prioridade Unionista: 15/08/2017 US 62/545,858.

(71) Depositante(es): KINDRED BIOSCIENCES, INC..

(72) Inventor(es): HANGJUN ZHAN; LAM NGUYEN; YONGZHONG LI; FAWN QIAN; SHYR JIANN LI.

(86) Pedido PCT: PCT IB2018056142 de 15/08/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/035010 de 21/02/2019

(85) Data da Fase Nacional: 11/02/2020

(57) **Resumo:** A presente invenção refere-se a várias modalidades que se referem aos polipeptídeos Fc de IgG variante de animais de companhia que têm ligação à proteína A aumentada para facilidade de purificação, ligação a C1q diminuída para respostas imunes mediadas por complemento reduzidas, ligação a CD16 diminuída (por exemplo, para indução a citotoxicidade celular dependente de anticorpo reduzida (ADCC), estabilidade aumentada e/ou a capacidade de formar proteínas heterodiméricas. Além disso, várias modalidades que se referem a anticorpos e proteínas de fusão compreendendo os referidos polipeptídeos Fc de IgG variante são providas. Também são providas várias modalidades que se referem a polipeptídeos contíguos compreendendo um ou mais polipeptídeo(s) de GLP1 variante tendo meia-vida no soro melhorada. São ainda providas várias modalidades que se referem a polipeptídeos contíguos ou polipeptídeos heterodiméricos compreendendo um polipeptídeo de GLP1 e um polipeptídeo de glucagon como um agonista receptor de GLP1 e receptor de glucagon duplo. Em várias modalidades, os referidos polipeptídeos podem ser usados para tratar, por exemplo, diabetes, obesidade, ou indicações relacionadas, em animais de companhia, tais como caninos, felinos e equinos.

```
IgG-A  FVFEPLGGFVSLIPFKK(DILKIRIT)EVTCVVLGREDPEVQISNFDGKEVHTAKT
IgG-D  FVFEPLGGFVSLIPFKK(DILKIRIT)EVTCVVLGREDPEVQISNFDGKEVHTAKT
IgG-B  FARENLGGFVSLIPFKK(DILKIRIT)EVTCVVLGREDPEVQISNFDGKEVHTAKT
IgG-C  FQGLLGGFVSLIPFKK(DILVYAK)EVTCVVLGREDPEVQISNFDGKEVHTAKT
      *  *****  *  :###  :*****  :*****  :*****
IgG-A  QREQQFNQTYRVVSLP(EHQD)GKQFCKRVNHIOLSPERTISKARQARQFVY
IgG-D  QREQQFNQTYRVVSLP(EHQD)GKQFCKRVNHIOLSPERTISKARQARQFVY
IgG-B  QREQQFNQTYRVVSLP(EHQD)GKQFCKRVNHIOLSPERTISKARQARQFVY
IgG-C  QREQQFNQTYRVVSLP(EHQD)GKQFCKRVNHIOLSPERTISKARQARQFVY
      *  :###  :*****  :*****  :*****  :*****
IgG-A  VLFFSRELSSDVSITCLIKDFFPEIDVWQSNQGFPERKRMTPQLDEGGSYFL
IgG-D  VLFFSRELSSDVSITCLIKDFFPEIDVWQSNQGFPERKRMTPQLDEGGSYFL
IgG-B  VLFFSRELSS-KNTVSLTCLIKDFFPEIDVWQSNQGFPERKRMTPQLDEGGSYFL
IgG-C  VLFFSRELSS-KNTVSLTCLIKDFFPEIDVWQSNQGFPERKRMTPQLDEGGSYFL
      *  :###  :*****  :*****  :*****  :*****
IgG-A  YSKLVDSRWQGGFTFCAMHEALNNY(DLSLS)SPGK
IgG-D  YSKLVDSRWQGGFTFCAMHEALNNY(DLSLS)SPGK
IgG-B  YSKLVDSRWQGGFTFCAMHEALNNY(DLSLS)SPGK
IgG-C  YSKLVDSRWQGGFTFCAMHEALNNY(DLSLS)SPGK
      *  *****  *  :###  :*****  :*****  :*****
IgG-A  SEQ ID NO: 1
IgG-D  SEQ ID NO: 4
IgG-B  SEQ ID NO: 2
IgG-C  SEQ ID NO: 3
```

Fig. 1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"VARIANTES FC DE IGG PARA USO VETERINÁRIO"**.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade do pedido de Patente provisório Norte-americano No. 62/545,858, depositado em 15 de agosto de 2017, o qual é incorporado a título de referência em sua totalidade para qualquer finalidade.

CAMPO

[002] A presente invenção refere-se a polipeptídeos Fc de IgG de animais de companhia com características melhoradas, incluindo ligação a proteína A melhorada (por exemplo, para facilidade de purificação), ligação a C1q reduzida (por exemplo, para respostas imunes mediadas por complemento reduzido), ligação a CD16 reduzida (por exemplo, para indução à citotoxicidade celular dependente de anticorpo reduzida (ADCC), estabilidade aumentada e/ou a capacidade de formar proteínas homéricas. Os polipeptídeos Fc de IgG variantes da presente divulgação podem ter ampla aplicabilidade na terapêutica de animais de companhia. Por exemplo, os polipeptídeos Fc de IgG variantes podem ser usados no design e produção de polipeptídeos GLP1 de longa duração para tratar, por exemplo, diabetes, obesidade ou indicações relacionadas, em animais de companhia, tais como caninos, felinos e equinos. Além disso, os polipeptídeos Fc de IgG variantes podem ser usados no design e produção de anticorpos ou proteínas de fusão para tratar vários distúrbios em animais de companhia.

ANTECEDENTES

[003] Fc de IgG tem um papel importante nas funções mediadas por Fc através das interações com FcRn, receptor Fc e C1q. Nos animais de companhia, vários subtipos de IgG possuem diferenças nessas funções, que são frequentemente consideradas quando se escolhe um anticorpo de IgG específico ou proteína de fusão de Fc da

IgG para aplicações terapêuticas ou de diagnóstico. Por exemplo, a capacidade de um subtipo de IgG ter afinidade de ligação fraca ou não mensurável a C1q ou CD16 pode ser vantajosa. Além disso, a capacidade de Fc da IgG em ligar a proteína A pode ser útil para purificação ao usar uma plataforma de purificação da proteína A.

[004] No entanto, a maioria dos subtipos de Fc da IgG de caninos, felinos e equinos não possuem propriedades de ligação a proteína A, afinidade de ligação fraca ou não mensurável a CD16, e afinidade de ligação fraca ou não mensurável a C1q. Por exemplo, dos quatro subtipos de Fc de IgG canino (IgG-A, IgG-B, IgG-C e IgG-D), apenas Fc de IgG-B canino tem afinidade apreciável à proteína A. Entretanto, apenas Fc de IgG-A e IgG-D canino tem ligação fraca ou nenhuma ligação a C1q ou CD16. Os anticorpos e proteínas de fusão Fc compreendendo polipeptídeos Fc de IgG variantes que têm ligação reduzida a C1q e/ou CD16, e/ou que são capazes de se ligar à proteína A são desejáveis.

[005] Peptídeo 1 do tipo glucagon (GLP1) é um hormônio anti-hiperglicêmico potente, que tem um papel importante na regulação do nível de glicose no sangue. GLP1 nativo tem uma meia-vida *in vivo* de aproximadamente 2 minutos. Os polipeptídeos GLP1 de longa duração podem ser usados para tratar diabetes e obesidade, prevenir diabetes, controlar condições hiperglicêmicas, diminuir lipídios, tratar condições que se beneficiariam dos níveis de glicose no sangue reduzidos, suprimir o movimento gástrico ou intestinal, retardar o esvaziamento gástrico, e/ou diminuir a ingestão alimentar. Ainda permanece uma necessidade por polipeptídeos GLP1 de longa duração para tratar glicose alta no sangue ou condições induzidas pela glicose sanguínea incontrollável em animais de companhia, tais como caninos, felinos e equinos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] Modalidade 1. Um polipeptídeo compreendendo um polipeptídeo Fc de IgG variante compreendendo pelo menos uma modificação no aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem de uma espécie de animal de companhia, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação aumentada à proteína A relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem.

[007] Modalidade 2. Um polipeptídeo compreendendo um polipeptídeo Fc de IgG variante compreendendo pelo menos uma modificação no aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem de uma espécie de animal de companhia, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação reduzida a C1q e/ou CD16 relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem.

[008] Modalidade 3. O polipeptídeo da modalidade 1 ou modalidade 2, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante se liga a C1q e/ou CD16 com uma constante de dissociação (K_d) maior do que 5×10^{-6} M, maior do que 1×10^{-5} M, maior do que 5×10^{-5} M, maior do que 1×10^{-4} M, maior do que 5×10^{-4} M, ou maior do que 1×10^{-3} M, conforme medido por interferometria de biocamada.

[009] Modalidade 4. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação aumentada à proteína A relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem.

[0010] Modalidade 5. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante se liga à proteína A com uma constante de dissociação (K_d) menor do que 5×10^{-6} M, menor do que 1×10^{-6} M, menor do que 5×10^{-7} M, menor do que 1×10^{-7} M, menor do que 5×10^{-8} M, menor do que 1×10^{-8} M, menor do que 5×10^{-9} M, menor do que 1×10^{-9} M, menor do que 5×10^{-10} M, menor do que 1×10^{-10} M, menor do que 5×10^{-11} M, menor do que 1×10^{-11} M, menor do que 5×10^{-12} M, ou menor

do que 1×10^{-12} M, conforme medido por interferometria de biocamada.

[0011] Modalidade 6. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que a espécie de animal de companhia é canina, felina ou equina.

[0012] Modalidade 7. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem é

a) um Fc de IgG-A, Fc de IgG-B, Fc de IgG-C ou Fc de IgG-D de canino;

b) um Fc de IgG1, Fc de IgG2, Fc de IgG3, Fc de IgG4, Fc de IgG5, Fc de IgG6 ou Fc de IgG7 de equino; ou

c) um Fc de IgG1a, Fc de IgG1b, Fc de IgG2 de felino.

[0013] Modalidade 8. Um polipeptídeo compreendendo um polipeptídeo Fc de IgG variante compreendendo pelo menos uma modificação de aminoácido a uma região dobradiça relativa a um polipeptídeo Fc de IgG felino ou equino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante tem produção recombinante aumentada e/ou formação de dissulfeto de dobradiça aumentada relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem, conforme determinado pela análise SDS-PAGE sob condições de redução e/ou não redução.

[0014] Modalidade 9. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de felino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 16 da SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 117, ou SEQ ID NO: 118;

b) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de equino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 3 da SEQ ID NO: 129; e/ou

c) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de equino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 20 da SEQ ID NO: 129.

[0015] Modalidade 10. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende:

a) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de felino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 16 da SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 117, ou SEQ ID NO: 118;

b) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de equino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 3 da SEQ ID NO: 129; e/ou

c) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de equino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 20 da SEQ ID NO: 129.

[0016] Modalidade 11. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a

um polipeptídeo Fc de IgG de felino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma prolina em uma posição correspondendo à posição 16 ou na posição 16 da SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 117 ou SEQ ID NO: 118;

b) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de equino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina em uma posição correspondendo à posição 3 ou na posição 3 da SEQ ID NO: 129; e/ou

c) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de equino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma prolina em uma posição correspondendo à posição 20 ou na posição 20 da SEQ ID NO: 129.

[0017] Modalidade 12. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma região de dobradiça ou uma porção de uma região de dobradiça a partir de um polipeptídeo de Fc de IgG de um isotipo diferente.

[0018] Modalidade 13. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma região de dobradiça ou uma porção de uma região de dobradiça a partir de um polipeptídeo Fc de IgG-1a de felino do tipo selvagem, de um polipeptídeo Fc de IgG-1b de felino do tipo selvagem, ou de um polipeptídeo Fc de IgG1 de equino do tipo selvagem.

[0019] Modalidade 14. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 125 ou SEQ ID NO:

126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID N: 134, SEQ ID NO: 135.

[0020] Modalidade 15. Um polipeptídeo compreendendo uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 125 ou SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID N: 134, SEQ ID NO: 135.

[0021] Modalidade 16. Um polipeptídeo compreendendo um polipeptídeo de Fc de IgG2 variante compreendendo pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG2 de felino do tipo selvagem, em que pelo menos uma substituição de aminoácido é uma cisteína, e em que o polipeptídeo Fc de IgG2 variante é capaz de formar pelo menos uma ligação dissulfeto de intercadeia adicional e relativa ao polipeptídeo Fc de IgG2 de felino do tipo selvagem.

[0022] Modalidade 17. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de felino do tipo selvagem, em que pelo menos uma substituição de aminoácido é uma cisteína, e em que o polipeptídeo Fc de IgG variante é capaz de formar pelo menos uma ligação dissulfeto de intercadeia adicional e relativa ao polipeptídeo Fc de IgG de felino do tipo selvagem.

[0023] Modalidade 18. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma cisteína em uma posição correspondendo à posição 8, posição 9, posição 10, posição 11, posição 12, posição 13, posição 14, posição 15 ou posição 16 da SEQ ID NO: 16.

[0024] Modalidade 19. O polipeptídeo de acordo com qualquer

uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma cisteína em uma posição correspondendo à posição 14 da SEQ ID NO: 16.

[0025] Modalidade 20. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma cisteína na posição 14 da SEQ ID NO: 16.

[0026] Modalidade 21. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante é pelo menos 90% idêntico, pelo menos 95% idêntico, pelo menos 97% idêntico, ou pelo menos 99% idêntico à sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143,

SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, ou SEQ ID NO: 157.

[0027] Modalidade 22. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende SEQ ID NO: 17.

[0028] Modalidade 23. Um polipeptídeo compreendendo uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 17.

[0029] Modalidade 24. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 24 da SEQ ID NO: 3;

c) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID

NO: 4, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 4;

d) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 15 da SEQ ID NO: 64, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 203 da SEQ ID NO: 64;

e) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 199 da SEQ ID NO: 67, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 200 da SEQ ID NO: 67; e/ou

f) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 199 da SEQ ID NO: 68, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 200 da SEQ ID NO: 68, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 201 da SEQ ID NO: 68, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 202 da SEQ ID NO: 68.

[0030] Modalidade 25. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido na posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma substituição de aminoácido na posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 24 da SEQ ID NO: 3;

c) uma substituição de aminoácido na posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido na posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido na posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido na posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 207 da SEQ ID NO: 4;

d) uma substituição de aminoácido na posição 15 da SEQ ID NO: 64, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 203 da SEQ ID NO: 64;

e) uma substituição de aminoácido na posição 199 da SEQ ID NO: 67, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 200 da SEQ ID NO: 67; e/ou

f) uma substituição de aminoácido na posição 199 da SEQ ID NO: 68, uma substituição de aminoácido na posição 200 da SEQ ID NO: 68, uma substituição de aminoácido na posição 201 da SEQ ID NO: 68, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 202 da SEQ ID NO: 68.

[0031] Modalidade 26. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma treonina em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 205 da SEQ ID

NO: 1, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma treonina em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 24 da SEQ ID NO: 3;

c) uma treonina em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 4;

d) uma treonina ou uma valina em uma posição correspondendo à posição 15 da SEQ ID NO: 64, e/ou uma tirosina ou uma valina em uma posição correspondendo à posição 203 da SEQ ID NO: 64;

e) uma leucina em uma posição correspondendo à posição 199 da SEQ ID NO: 67, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 200 da SEQ ID NO: 67; e/ou

f) uma leucina em uma posição correspondendo à posição 199 da SEQ ID NO: 68, uma histidina em uma posição correspondendo à posição 200 da SEQ ID NO: 68, uma asparagina em uma posição correspondendo à posição 201 da SEQ ID NO: 68, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 202 da SEQ ID NO: 68.

[0032] Modalidade 27. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma treonina na posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma leu-

cina na posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma alanina na posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma glicina na posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma alanina na posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma histidina na posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma treonina na posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma leucina na posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma isoleucina na posição 24 da SEQ ID NO: 3;

c) uma treonina em uma posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma leucina na posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma alanina na posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma glicina na posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma histidina na posição 207 da SEQ ID NO: 4;

d) uma treonina ou uma valina na posição 15 da SEQ ID NO: 64, e/ou uma tirosina ou uma valina na posição 203 da SEQ ID NO: 64;

e) uma leucina na posição 199 da SEQ ID NO: 67, e/ou uma histidina na posição 200 da SEQ ID NO: 67; e/ou

f) uma leucina na posição 199 da SEQ ID NO: 68, uma histidina na posição 200 da SEQ ID NO: 68, uma asparagina na posição 201 da SEQ ID NO: 68, e/ou uma histidina na posição 202 da SEQ ID NO: 68.

[0033] Modalidade 28. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma sequência de aminoácido de:

a) SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, ou SEQ ID NO: 84; ou

b) SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 75, ou SEQ ID NO: 76.

[0034] Modalidade 29. Um polipeptídeo compreendendo uma sequência de aminoácido SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 84,

SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 75, ou SEQ ID NO: 76.

[0035] Modalidade 30. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 3;

b) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 63, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 65, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 66, ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 69; ou

c) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 198 da SEQ ID NO: 80, ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 198 da SEQ ID NO: 81.

[0036] Modalidade 31. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido na posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma substituição de aminoácido na posição 93 da SEQ ID NO: 3;

b) uma substituição de aminoácido na posição 87 da SEQ ID NO: 63, uma substituição de aminoácido na posição 87 da SEQ ID NO: 65, uma substituição de aminoácido na posição 87 da SEQ ID NO: 66, ou uma substituição de aminoácido na posição 87 da SEQ ID

NO: 69; ou

c) uma substituição de aminoácido na posição 198 da SEQ ID NO: 80, ou uma substituição de aminoácido na posição 198 da SEQ ID NO: 81.

[0037] Modalidade 32. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma arginina em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma arginina em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 3;

b) uma serina em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 63, uma serina substitution em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 65, uma serina em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 66, ou uma serina em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 69; ou

c) uma alanina em uma posição correspondendo à posição 198 da SEQ ID NO: 80, ou uma alanina em uma posição correspondendo à posição 198 da SEQ ID NO: 81.

[0038] Modalidade 33. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma arginina na posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma arginina na posição 93 da SEQ ID NO: 3;

b) uma serina na posição 87 da SEQ ID NO: 63, uma serina na posição 87 da SEQ ID NO: 65, uma serina na posição 87 da SEQ ID NO: 66, ou uma serina na posição 87 da SEQ ID NO: 69; ou

c) uma alanina na posição 198 da SEQ ID NO: 80, ou alanina na posição 198 da SEQ ID NO: 81.

[0039] Modalidade 34. O polipeptídeo de acordo com qualquer

uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende a sequência de aminoácido de:

- a) SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, ou SEQ ID NO: 84; ou
- b) SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, ou SEQ ID NO: 77; ou
- c) SEQ ID NO: 82 ou SEQ ID NO: 83.

[0040] Modalidade 35. Um polipeptídeo compreendendo uma sequência de amino da SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 82, ou SEQ ID NO: 83.

[0041] Modalidade 36. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 3.

[0042] Modalidade 37. O polipeptídeo de acordo com qualquer

uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido na posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido na posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido na posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido na posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma substituição de aminoácido na posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 98 da SEQ ID NO: 3.

[0043] Modalidade 38. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma prolina em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma arginina em uma posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma glicina em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma prolina em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma arginina em uma posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma glicina em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 3.

[0044] Modalidade 39. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma prolina na posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma glicina na posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma arginina na posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma isoleucina na posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma glicina na posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma prolina na posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma glicina na posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma arginina na posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma isoleucina na posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma glicina na posição 98 da SEQ ID NO: 3.

[0045] Modalidade 40. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma sequência de aminoácido de:

a) SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, ou SEQ ID NO: 147; ou

b) SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, ou SEQ ID NO: 157.

[0046] Modalidade 41. Um polipeptídeo compreendendo uma sequência de amino da SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, ou SEQ ID NO: 157.

[0047] Modalidade 42. Um polipeptídeo compreendendo um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreendendo:

a) uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 138 da SEQ ID NO: 1, uma tirosina ou um trip-

tofano na posição correspondendo à posição 137 da SEQ ID NO: 2, uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 137 da SEQ ID NO: 3, ou uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 138 da SEQ ID NO: 4; ou

b) uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 16, uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118.

[0048] Modalidade 43. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma tirosina ou um triptofano na posição 138 da SEQ ID NO: 1, uma tirosina ou um triptofano na posição 137 da SEQ ID NO: 2, uma tirosina ou um triptofano na posição 137 da SEQ ID NO: 3, ou uma tirosina ou um triptofano na posição 138 da SEQ ID NO: 4; ou

b) uma tirosina ou um triptofano na posição 154 da SEQ ID NO: 16, uma tirosina ou um triptofano na posição 154 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118.

[0049] Modalidade 44. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, ou SEQ ID NO: 123.

[0050] Modalidade 45. Um polipeptídeo compreendendo uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID

NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, ou SEQ ID NO: 123.

[0051] Modalidade 46. Um polipeptídeo contíguo compreendendo o polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes e um polipeptídeo de peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP1).

[0052] Modalidade 47. Um polipeptídeo contíguo compreendendo o polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes e um polipeptídeo de glucagon.

[0053] Modalidade 48. Um polipeptídeo compreendendo um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreendendo:

a) uma serina em uma posição correspondendo à posição 138 da SEQ ID NO: 1, uma serina em uma posição correspondendo à posição 137 da SEQ ID NO: 2, uma serina em uma posição correspondendo à posição 137 da SEQ ID NO: 3, uma serina em uma posição correspondendo à posição 138 da SEQ ID NO: 4, uma serina em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 16, uma serina em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma serina em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118;

b) uma alanina em uma posição correspondendo à posição 140 da SEQ ID NO: 1, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 139 da SEQ ID NO: 2, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 139 da SEQ ID NO: 3, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 140 da SEQ ID NO: 4, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 156 da SEQ ID NO: 16, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 156 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma alanina em uma posição correspondendo à posição 156 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118; e/ou

c) uma treonina em uma posição correspondendo à posição 181 da SEQ ID NO: 1, uma treonina em uma posição correspondendo à posição 180 da SEQ ID NO: 2, uma treonina em uma posição correspondendo à posição 180 da SEQ ID NO: 3, uma treonina em uma posição correspondendo à posição 181 da SEQ ID NO: 4, uma treonina em uma posição correspondendo à posição 197 da SEQ ID NO: 16, uma treonina em uma posição correspondendo à posição 197 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 197 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118.

[0054] Modalidade 49. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma serina na posição 138 da SEQ ID NO: 1, uma serina na posição 137 da SEQ ID NO: 2, uma serina na posição 137 da SEQ ID NO: 3, uma serina na posição 138 da SEQ ID NO: 4, uma serina na posição 154 da SEQ ID NO: 16, uma serina na posição 154 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma serina na posição 154 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118;

b) uma alanina na posição 140 da SEQ ID NO: 1, uma alanina na posição 139 da SEQ ID NO: 2, uma alanina na posição 139 da SEQ ID NO: 3, uma alanina na posição 140 da SEQ ID NO: 4, uma alanina na posição 156 da SEQ ID NO: 16, uma alanina na posição 156 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma alanina na posição 156 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118; e/ou;

c) uma treonina na posição 181 da SEQ ID NO: 1, uma treonina na posição 181 da SEQ ID NO: 2, uma treonina na posição 181 da SEQ ID NO: 3, uma treonina na posição 181 da SEQ ID NO: 4, uma treonina na posição 197 da SEQ ID NO: 16, uma treonina na posição 197 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma treonina

na posição 197 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118.

[0055] Modalidade 50. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, ou SEQ ID NO: 124.

[0056] Modalidade 51. Um polipeptídeo compreendendo uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, ou SEQ ID NO: 124.

[0057] Modalidade 52. O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que o polipeptídeo é glicosilado.

[0058] Modalidade 53. O polipeptídeo de qualquer uma das modalidades 1 a 51, em que o polipeptídeo é aglicosilado.

[0059] Modalidade 54. Um polipeptídeo contíguo compreendendo o polipeptídeo de qualquer uma das modalidades 48 a 53 e um polipeptídeo de peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP1).

[0060] Modalidade 55. Um polipeptídeo contíguo compreendendo o polipeptídeo de qualquer uma das modalidades 48 a 53 e um polipeptídeo de glucagon.

[0061] Modalidade 56. Uma proteína heterodimérica compreendendo o polipeptídeo contíguo da modalidade 46 e o polipeptídeo contíguo da modalidade 54.

[0062] Modalidade 57. Uma proteína heterodimérica compreendendo o polipeptídeo contíguo da modalidade 47 e o polipeptídeo contíguo da modalidade 55.

[0063] Modalidade 58. O polipeptídeo contíguo ou proteína hete-

rodimérica de qualquer uma das modalidades 46, 47, ou 54 a 57, em que o polipeptídeo GLP1 é um polipeptídeo GLP1 do tipo selvagem, opcionalmente compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 85.

[0064] Modalidade 59. O polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 46, 47, ou 54 a 58, em que o polipeptídeo GLP1 é um polipeptídeo GLP1 variante.

[0065] Modalidade 60. O polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 46, 47, ou 54 a 59, em que o polipeptídeo GLP1 compreende a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 98, ou SEQ ID NO: 99.

[0066] Modalidade 61. O polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 46, 47, ou 54 a 60, em que o polipeptídeo de glucagon é um polipeptídeo de glucagon do tipo selvagem, opcionalmente compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 21.

[0067] Modalidade 62. O polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 46, 47, ou 54 a 61, em que o polipeptídeo de glucagon é um polipeptídeo de glucagon variante.

[0068] Modalidade 63. Uma proteína heterodimérica compreendendo:

i) um primeiro polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreendendo pelo menos uma modificação no aminoácido relativa a um primeiro polipeptídeo Fc de IgG canino do tipo selvagem e um segundo polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreendendo pelo menos uma modificação no aminoácido relativa a um segundo polipeptídeo Fc de IgG canino do tipo selvagem; ou

ii) um primeiro polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreendendo pelo menos uma modificação no aminoácido relativa a um

primeiro polipeptídeo Fc de IgG felino do tipo selvagem e um segundo polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreendendo pelo menos uma modificação no aminoácido relativa a um segundo polipeptídeo Fc de IgG felino do tipo selvagem, em que:

a) o primeiro polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 138 da SEQ ID NO: 1, posição 137 da SEQ ID NO: 2, posição 137 da SEQ ID NO: 3, ou posição 138 da SEQ ID NO: 4;

b) o segundo polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 138, posição 140, e/ou posição 181 da SEQ ID NO: 1, posição 137, posição 139, e/ou posição 180 da SEQ ID NO: 2, posição 137, posição 139, e/ou posição 180 da SEQ ID NO: 3, ou posição 138, posição 140, e/ou posição 181 da SEQ ID NO: 4;

c) o primeiro polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 154 da SEQ ID NO: 6, da SEQ ID NO: 80, da SEQ ID NO: 81, da SEQ ID NO: 117, ou da SEQ ID NO: 118; e/ou

d) o segundo polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 154, posição 156, e/ou posição 197 da SEQ ID NO: 6, da SEQ ID NO: 80, da SEQ ID NO: 81, da SEQ ID NO: 117, ou da SEQ ID NO: 118.

[0069] Modalidade 64. A proteína heterodimérica da modalidade 63, em que o primeiro polipeptídeo Fc de IgG canino do tipo selvagem e o segundo polipeptídeo Fc de IgG canino do tipo selvagem são do mesmo subtipo de IgG e/ou o primeiro polipeptídeo Fc de IgG felino do tipo selvagem e o segundo polipeptídeo Fc de IgG felino do tipo selvagem são do mesmo subtipo de IgG.

[0070] Modalidade 65. A proteína heterodimérica da modalidade 63, em que o primeiro polipeptídeo Fc de IgG canino do tipo selvagem e o segundo polipeptídeo Fc de IgG canino do tipo selvagem são de um subtipo de IgG diferente e/ou o primeiro polipeptídeo Fc de IgG felino do tipo selvagem e o segundo polipeptídeo Fc de IgG felino do tipo selvagem são do mesmo subtipo de IgG.

[0071] Modalidade 66. A proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 63 a 65, em que:

a) o primeiro polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreende uma tirosina ou triptofano em uma posição correspondendo à posição 138 da SEQ ID NO: 1, posição 137 da SEQ ID NO: 2, posição 137 da SEQ ID NO: 3, ou posição 138 da SEQ ID NO: 4; e/ou

b) o primeiro polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreende um triptofano em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 6, da SEQ ID NO: 80, da SEQ ID NO: 81, da SEQ ID NO: 117, or da SEQ ID NO: 118.

[0072] Modalidade 67. A proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 63 a 66, em que:

a) o segundo polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreende uma serina em uma posição correspondendo à posição 138, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 140, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 181 da SEQ ID NO: 1, uma serina em uma posição correspondendo à posição 137, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 139, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 180 da SEQ ID NO: 2, uma serina em uma posição correspondendo à posição 137, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 139, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 180 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma serina em uma posição correspondendo à posição 138, uma alanina em uma posição correspondendo à posição

140, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 181 da SEQ ID NO: 4; e/ou

b) o segundo polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreende uma serina em uma posição correspondendo à posição 154, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 156, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 197 da SEQ ID NO: 6, da SEQ ID NO: 80, da SEQ ID NO: 81, da SEQ ID NO: 117, ou da SEQ ID NO: 118.

[0073] Modalidade 68. A proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 63 a 67, em que:

a) o primeiro polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, ou SEQ ID NO: 115; e/ou

b) o primeiro polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, ou SEQ ID NO: 123.

[0074] Modalidade 69. A proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 63 a 68, em que:

a) o segundo polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, ou SEQ ID NO: 116; e/ou

b) o segundo polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, ou SEQ ID NO: 123.

[0075] Modalidade 70. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 69, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante com-

preende pelo menos uma modificação de aminoácido adicional relativa a um polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem e tem afinidade de ligação aumentada à proteína A relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem.

[0076] Modalidade 71. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 70, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 24 da SEQ ID NO: 3; ou

c) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID

NO: 4, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 4.

[0077] Modalidade 72. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 71, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido na posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma substituição de aminoácido na posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 24 da SEQ ID NO: 3; ou

c) uma substituição de aminoácido na posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido na posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido na posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido na posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 207 da SEQ ID NO: 4.

[0078] Modalidade 73. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 72, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma treonina em uma posição correspondendo à

posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma treonina em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 24 da SEQ ID NO: 3; ou

c) uma treonina em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 4.

[0079] Modalidade 74. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 73, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma treonina na posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma leucina na posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma alanina na posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma glicina na posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma alanina na posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma histidina na posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma treonina na posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma leucina na posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma isoleucina na posição

24 da SEQ ID NO: 3; ou

c) uma treonina na posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma leucina na posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma alanina na posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma glicina na posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma histidina na posição 207 da SEQ ID NO: 4.

[0080] Modalidade 75. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 74, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende pelo menos uma modificação de aminoácido adicional relativa a um polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem e tem afinidade de ligação reduzida a CD16 relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem.

[0081] Modalidade 76. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 75, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição corre-

spondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 3.

[0082] Modalidade 77. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 76, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido na posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido na posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido na posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido na posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma substituição de aminoácido na posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 98 da SEQ ID NO: 3.

[0083] Modalidade 78. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 77, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma prolina em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma arginina em uma posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma

glicina em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma prolina em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma arginina em uma posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma glicina em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 3.

[0084] Modalidade 79. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 78, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma prolina na posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma glicina na posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma arginina na posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma isoleucina na posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma glicina na posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma prolina na posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma glicina na posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma arginina na posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma isoleucina na posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma glicina na posição 98 da SEQ ID NO: 3.

[0085] Modalidade 80. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 79, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende pelo menos uma modificação de aminoácido adicional relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de canino do tipo selvagem e tem afinidade de ligação a C1q reduzida relativa ao polipeptídeo Fc de IgG canino do tipo selvagem.

[0086] Modalidade 81. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 80, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 3.

[0087] Modalidade 82. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 81, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma substituição de aminoácido na posição 93 da SEQ ID NO: 3.

[0088] Modalidade 83. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 82, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma arginina em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma arginina em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 3.

[0089] Modalidade 84. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 42 a 83, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma arginina na posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma arginina na posição 93 da SEQ ID NO: 3.

[0090] Modalidade 85. O polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 1 a 84, em que o polipeptídeo é um anticorpo, uma fusão de anticorpo ou um

polipeptídeo de fusão.

[0091] Modalidade 86. Um polipeptídeo contíguo compreendendo:

- a) um primeiro polipeptídeo de peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP1) (GLP1A);
- b) um primeiro ligante (L1);
- c) um polipeptídeo Fc (Fc) de uma espécie de animal de companhia;
- d) opcionalmente, um segundo ligante (L2); e
- e) opcionalmente, um segundo polipeptídeo GLP1 (GLP1B).

[0092] Modalidade 87. O polipeptídeo contíguo da modalidade 65 compreendendo:

fórmula (I): GLP1A—L1—Fc; ou

fórmula (II): Fc—L1—GLP1A.

[0093] Modalidade 88. O polipeptídeo contíguo da modalidade 65 compreendendo:

fórmula (III): GLP1A—L1—Fc—L2—GLP1B.

[0094] Modalidade 89. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 88, em que GLP1B, caso presente, compreende a mesma sequência de aminoácido como a GLP1A.

[0095] Modalidade 90. Um polipeptídeo contíguo compreendendo:

- a) um polipeptídeo de peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP1);
- b) um primeiro ligante (L1);
- c) um polipeptídeo Fc (Fc);
- d) um segundo ligante (L2); e
- e) um polipeptídeo de glucagon (Gluc).

[0096] Modalidade 91. O polipeptídeo contíguo da modalidade 90 compreendendo:

Fórmula (IV): GLP1—L1—Fc—L2—Gluc; ou

Fórmula (V): Gluc—L1—Fc—L2—GLP1.

[0097] Modalidade 92. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 91, em que GLP1A, GLP1, e/ou GLP1B, caso presentes, compreendem um polipeptídeo GLP1 do tipo selvagem.

[0098] Modalidade 93. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 92, em que GLP1A, GLP1, e/ou GLP1B, caso presentes, compreendem um polipeptídeo GLP1 variante.

[0099] Modalidade 94. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 93, em que GLP1A, GLP1, e/ou GLP1B, caso presentes, compreendem uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 98, ou SEQ ID NO: 99.

[00100] Modalidade 95. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 94, em que o polipeptídeo de glucagon compreende um polipeptídeo de glucagon do tipo selvagem, opcionalmente compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 21.

[00101] Modalidade 96. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 95, em que o polipeptídeo de glucagon é um polipeptídeo de glucagon variante.

[00102] Modalidade 97. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 96, em que o polipeptídeo Fc é um Fc de IgG humano.

[00103] Modalidade 98. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 97, em que o polipeptídeo Fc é um Fc de IgG1, Fc de IgG2, Fc de IgG3 ou Fc de IgG4 humano.

[00104] Modalidade 99. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 98, em que o polipeptídeo Fc é um Fc de uma espécie de animal de companhia.

[00105] Modalidade 100. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 97 ou 99, em que o polipeptídeo Fc compreen-

de:

a) um Fc de IgG-A, Fc de IgG-B, Fc de IgG-C ou Fc de IgG-D de canino;

b) um Fc de IgG1, Fc de IgG2, Fc de IgG3 , Fc de IgG4, Fc de IgG5, Fc de IgG6 ou Fc de IgG7 de equino

c) um Fc de IgG1a, Fc de IgG1b, Fc de IgG2 de felino

[00106] Modalidade 101. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 100, em que o polipeptídeo Fc é um polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem.

[00107] Modalidade 102. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 100, em que o polipeptídeo Fc é um polipeptídeo Fc de IgG variante.

[00108] Modalidade 103. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 102, em que o polipeptídeo Fc compreende o polipeptídeo, o polipeptídeo contíguo ou a proteína heterodimérica de qualquer uma das modalidades 1 a 84.

[00109] Modalidade 104. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 85 a 102, em que o polipeptídeo contíguo tem uma meia-vida no soro mais longa do que um polipeptídeo GLP1 do tipo selvagem.

[00110] Modalidade 105. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 104, em que L1 a L2, caso presentes, cada um independentemente é um ligante flexível.

[00111] Modalidade 106. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 105, em que a sequência de aminoácido de L1 e L2, caso presente, cada uma independentemente compreende 100%, pelo menos 95%, pelo menos 90%, pelo menos 85% de resíduos de aminoácido serina e/ou glicina.

[00112] Modalidade 107. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 106, em que o polipeptídeo contíguo compreen-

de uma extensão em seu C-terminal.

[00113] Modalidade 108. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 107, em que o polipeptídeo contíguo compreende um resíduo de glicina, dois resíduos de glicina, três resíduos de glicina, quatro resíduos de glicina, cinco resíduos de glicina, seis resíduos de glicina, sete resíduos de glicina, oito resíduos de glicina ou mais do que oito resíduos de glicina no seu C-terminal.

[00114] Modalidade 109. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 108, em que o polipeptídeo contíguo compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, ou SEQ ID NO: 95 no seu C-terminal.

[00115] Modalidade 110. O polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 86 a 109, em que o polipeptídeo contíguo compreende:

a) a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 31; SEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 34; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, ou SEQ ID NO: 106; ou

b) a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 52; SEQ ID NO: 53; SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; ou SEQ ID NO: 59.

[00116] Modalidade 111. Um polipeptídeo compreendendo uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO:

29; SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 31; SEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 34; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 52; SEQ ID NO: 53; SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 103; SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, ou SEQ ID NO: 106.

[00117] Modalidade 112. O polipeptídeo, a proteína heterodimérica, ou o polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades precedentes, em que pelo menos uma modificação ou substituição de aminoácido compreende uma substituição de aminoácido com um derivado de aminoácido.

[00118] Modalidade 113. Um ácido nucleico isolado que codifica o polipeptídeo, a proteína heterodimérica ou o polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades precedentes.

[00119] Modalidade 114. Uma célula hospedeira compreendendo o ácido nucleico da modalidade 113.

[00120] Modalidade 115. Um método de produção de um polipeptídeo compreendendo cultivar a célula hospedeira da modalidade 114 e isolar o polipeptídeo.

[00121] Modalidade 116. Uma composição farmacêutica compreendendo o polipeptídeo, a proteína heterodimérica, ou o polipeptídeo contíguo de qualquer uma das modalidades 1 a 112, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

[00122] Modalidade 117. Um método de aumento da produção de cAMP em uma célula, o método compreendendo expor a célula ao polipeptídeo, a proteína heterodimérica, o polipeptídeo contíguo ou a composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1 a 112

ou 116 sob condições permissivas para ligação do polipeptídeo, proteína heterodimérica ou polipeptídeo contíguo ao GLP1R.

[00123] Modalidade 118. O método da modalidade 117, em que a célula é exposta ao polipeptídeo, proteína heterodimérica, polipeptídeo contíguo ou a composição farmacêutica *ex vivo*.

[00124] Modalidade 119. O método da modalidade 117, em que a célula é exposta ao polipeptídeo, proteína heterodimérica, polipeptídeo contíguo ou a composição farmacêutica *in vivo*.

[00125] Modalidade 120. O método de qualquer uma das modalidades 118 a 119, em que a célula é uma célula humana, uma célula canina, uma célula felina ou uma célula equina.

[00126] Modalidade 121. Um método de liberação de um polipeptídeo a um indivíduo compreendendo administrar o polipeptídeo, a proteína heterodimérica, o polipeptídeo contíguo, ou a composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1 a 112 ou 116 de forma parenteral.

[00127] Modalidade 122. Um método de liberação de um polipeptídeo a um indivíduo compreendendo administrar o polipeptídeo, a proteína heterodimérica, o polipeptídeo contíguo, ou a composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1 a 112 ou 116 através de uma via intramuscular, uma via intraperitoneal, uma via intracerebrospinal, uma via subcutânea, uma via intra-arterial, uma via intrassinovial, uma via intratecal ou através de inalação.

[00128] Modalidade 123. Um método de tratamento de um indivíduo que tem diabetes ou obesidade, o método compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do polipeptídeo, a proteína heterodimérica, o polipeptídeo contíguo, ou a composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1 a 112 ou 116.

[00129] Modalidade 124. O método da modalidade 123, compreendendo administrar insulina, um inibidor de DPP4, um inibidor de

SGLT2, um derivado de biguanidas, sulfonilureias, meglitinida, um inibidor de alfa-glicosidase, um tiazolidinedion (TZD), um amilinomimético, um sequestrante de ácido biliar, um agonista de dopamina.

[00130] Modalidade 125. O método de qualquer uma das modalidades 121 a 124, em que o indivíduo é um indivíduo humano.

[00131] Modalidade 126. O método de qualquer uma das modalidades 121 a 124, em que o indivíduo é uma espécie de animal de companhia.

[00132] Modalidade 127. O método da modalidade 126, em que a espécie de animal de companhia é canina, equina ou felina.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00133] A Figura 1 mostra um alinhamento de sequências Fc de IgG-A, B, C e D de canino. Os quadros indicam as regiões prováveis em contato com a proteína A.

[00134] A Figura 2A mostra uma análise SDS-PAGE de GLP1-G8/GLP-2G_III_WTfelgG2 (SEQ ID NO: 23; "variante de GLP1 A" nesta figura) e GLP1-G8_I_WTfelgG2 (SEQ ID NO: 24; "variante de GLP1 B" nesta figura) tendo dobradiça de IgG2 de felino do tipo selvagem com uma ligação dissulfeto na ausência e presença de agente redutor (DTT).

[00135] A Figura 2B mostra uma análise SDS-PAGE de GLP1-G8/GLP-2G_III_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 25; "variante de GLP1 MA" nesta figura) de GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 26; "variante de GLP1 MB" nesta figura) tendo dobradiça de IgG2 de felino variante com duas ligações dissulfeto na ausência e presença de agente redutor (DTT).

[00136] A Figura 3 mostra um bioensaio cAMP CHO-K1 GLP1R para avaliar a atividade de GLP1-G8/GLP1-2G_III_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 25) e GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 26) comparada aos controles (GLP1 (7-37) e Extendina-4).

[00137] A Figura 4 mostra um bioensaio baseado em célula para avaliar a atividade de GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 26) ("GLP1-B" nesta figura) depois de 1 ano de armazenagem com células CHOK1-GLP1R e cAMP-glo (n=2).

[00138] A Figura 5 mostra uma análise Western Blot de GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 26) ("GLP1B" nesta figura) depois da incubação em soro por 24 horas em 37°C (linha 1), em PBS por 24 horas em 37°C (linha 2), em PBS por 24 horas em 4°C (linha 9). Um anticorpo anti-GLP1 de camundongo foi usado.

[00139] A Figura 6 é um gráfico da concentração de GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO:26) no soro com o tempo depois da administração subcutânea a 5 gatos, conforme medido por ELISA quantitativo.

[00140] A Figura 7 mostra um gráfico da concentração de GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO:26) no soro com o tempo depois da administração subcutânea a 5 gatos, conforme medido pelo ensaio de atividade de base celular. O AUC médio de 0 a 168 horas foi de cerca de 840 µg(h)/mL e o $t_{1/2}$ médio foi de 36 horas.

DESCRIÇÃO DAS SEQUÊNCIAS

[00141] A Tabela 1 provê uma listagem de sequências exemplificadoras referenciadas no presente documento.

Tabela 1: Descrição das sequências		
SEQ ID NO:	SEQUÊNCIA	DESCRIÇÃO
1	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDILRITRTPEVTCVVLDLGRE DPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFNGTYRVVSVL PIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPPIERTISKARGRAHKP SVYVLPPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQSNG QQEPERKHRMTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQ GDPFTCAVMHETLQNHYTDLSLHSPGK	IgG-A Fc de canino do tipo selvagem exemplificador Proteína A – C1q – CD16 –
2	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVLDLDE DPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPPSRELSKNTVSLTCLIKDFFPDIDVEWQSNGQ QEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	IgG-B Fc de canino do tipo selvagem exemplificador Proteína A + C1q + CD16 +
107	PKRENGRVPRPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD- TLLIARTPEVTCVVLDLDPEDPEVQISWFVDGKQMATAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNN- KALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSRELSKNTVSL TCLIKDFFPDIDVEWQSNGQEPESKYRTTPPQLD-	IgG-B Fc de canino do tipo selvagem exemplificador com dobradiça Proteína A +

	EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHY TQESLSHSPGK	C1q + CD16 +
3	PGCGLLGG- PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDPENPEVQISWF VDSKQVQTANTQPREEQSNGTYRVVSVLPIGHQDWLSG KQFKCKVNNKALPSPIEEIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRD EMSKNTVTLTCLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYR MTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHE ALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino do tipo sel- vagem exemplificador Proteína A – C1q + CD16 +
108	AKECECKCNCNNCPCPGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILV TARTPTVTCVVVDLDPENPEVQISWVDSKQVQTANTQP REEQSNGTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALP SPIEEIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNVTTLTCLV KDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQISLS HSPGK	IgG-C Fc de canino do tipo sel- vagem exemplificador com do- bradiça Proteína A – C1q + CD16 +
4	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRTEITCVVLDLGRED PEVQISWVFDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSVLP EHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQ PSVYVLPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPPEIDVEWQ SNQQEPESKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRW QQGDTFTCAVMHEALQNHYTDLSLSHSPGK	IgG-D Fc de canino do tipo sel- vagem exemplificador Proteína A – C1q – CD16 –
5	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKD <u>TLLI</u> ARTPEVTCVVLDLGRE DPEVQISWVFDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSVLP <u>IGH</u> QDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPPIERTISKARGRAHKPS VYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQSNQQ QEPERKHRMTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGD PFTCAVMHE <u>ALHN</u> HYTDLSLSHSPGK	IgG-A Fc de canino variante exemplificador C1q – Proteína A + I(21)T R(23)L T(25)A E(80)G T(205)A Q(207)H
6	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKD <u>TLLI</u> ARTPTVTCVVVDLD PENPEVQISWVFDKQVQTANTQPREEQSNGTYRVV SVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEEIISKTPG QAHQPNVYVLPSPRDEMKNVTTLTCLVKDFFPPEIDV EWQSNQQEPESKYRMTTPQLDEDGSYFLYSKLSV DKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante exemplificador C1q + Proteína A + I(21)T V(23)L T(24)I
7	PVPESLGGPSVFIFPPKPKD <u>TLLI</u> ARTPEITCVVLDLGRE DPEVQISWVFDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSVLP <u>IGH</u> QDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPPEIDVEWQSN GQPEPESKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQ QGDTFTCAVMHE <u>ALHN</u> HYTDLSLSHSPGK	IgG-D Fc de canino variante exemplificador C1q – Proteína A + I(21)T R(23)L T(25)A E(80)G Q(207)H
8	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDILRITRTEVTCVVLDLGRE DPEVQISWVFDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSVL PIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPPIERTISKARGRAHK PSVYVLPSPKELSSSDTVS <u>IY</u> CLIKDFYPPDIDVEWQS NGQQEPERKHRMTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSR WQQGDPFTCAVMHETLQNHYTDLSLSHSPGK	IgG-A Fc de canino variante exemplificador Cadeia heterodimérica 1 T(138)Y
9	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDILRITRTEVTCVVLDLGRE DPEVQISWVFDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSV LPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPPIERTISKARGRAH KPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQS NGQQEPERKHRMTTPQLDEDGSYFL <u>TS</u> SKLSVDKSRWQ QGDPFTCAVMHETLQNHYTDLSLSHSPGK	IgG-A Fc de canino variante exemplificador Cadeia heterodimérica 2 Y(181)T
10	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDP EDPEVQISWVFDGKQMATAKTQPREEQFNSTYRVVS	IgG-B Fc de canino variante exemplificador

	VLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQA HQPSVYVLPSPREELSKNTVSLYCLIKDFFPPDIDVEWQ SNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSR WQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Cadeia heterodimérica 1 T(137)Y
11	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDILLIARTPEVTCVVVDLDP DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVL PIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQA HQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQ SNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKS RWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	IgG-B Fc de canino variante exemplificador Cadeia heterodimérica 2 Y(180)T
12	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDP ENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSNGTYRVVSV LPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEEIISKTGQA HQPSVYVLPSPRDEMSTNTVTLCLVKDFFPPEIDVEW QSNQSQEPESKYRMTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSR WQRGDTFICAVMHEALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante exemplificador Cadeia heterodimérica 1 T(137)Y
13	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDP NPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSNGTYRVVSVLP IGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEEIISKTGQA HQPSVYVLPSPRDEMSTNTVTLCLVKDFFPPEIDVEW QSNQSQEPESKYRMTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSR WQRGDTFICAVMHEALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante exemplificador Cadeia heterodimérica 2 Y(180)T
14	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRTEITCVVLDLGR DPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREEQFNSTYRVVSVL PIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARGQA HQPSVYVLPSPKELSSSDTVTLCLIKDFFPPEIDVEW QSNQSQEPESKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSR WQRGDTFICAVMHEALQNHYTDLSSLHSPGK	IgG-D Fc de canino variante exemplificador Cadeia heterodimérica 1 T(138)Y
15	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRTEITCVVLDLGR DPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREEQFNSTYRVVSVL PIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARGQA HQPSVYVLPSPKELSSSDTVTLCLIKDFFPPEIDVEW QSNQSQEPESKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSR WQRGDTFICAVMHEALQNHYTDLSSLHSPGK	IgG-D Fc de canino variante exemplificador Cadeia heterodimérica 2 Y(181)T
109	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDILRITRTEITCVVLDLGR DPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREEQFNSTYRVVSVL PIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPPIERTISKARGRA HKPSVYVLPSPKELSSSDTVSLWCLIKDFYPPDIDVEW QSNQSQEPERKHRMTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSR WQRGDTFICAVMHEALQNHYTDLSSLHSPGK	IgG-A Fc de canino variante exemplificador Cadeia heterodimérica 3 T(138)W
110	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDILRITRTEITCVVLDLGR EDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREEQFNSTYRVVSV LPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPPIERTISKARGRA HKPSVYVLPSPKELSSSDTVSLWCLIKDFYPPDIDVEW QSNQSQEPERKHRMTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSR WQRGDTFICAVMHEALQNHYTDLSSLHSPGK	IgG-A Fc de canino variante exemplificador Cadeia heterodimérica 4 T(138)S L(140)A Y(181)T
111	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDILLIARTPEVTCVVVDLDP EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSV LPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKAR GQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLWCLIKDFFPPDID VEWQSNQSQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVD KSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	IgG-B Fc de canino variante exemplificador Cadeia heterodimérica 3 T(137)W
112	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDILLIARTPEVTCVVVDLDP EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSV LPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQA HQPSVYVLPSPREELSKNTVSLWCLIKDFFPPDIDVEW QSNQSQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSR WQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	IgG-B Fc de canino variante exemplificador Cadeia heterodimérica 4 T(137)S L(139)A Y(180)T
113	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDP ENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSNGTYRVVSVL PIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEEIISKTGQA HQPSVYVLPSPRDEMSTNTVTLWCLVKDFFPPEIDVEW QSN	IgG-C Fc de canino variante exemplificador

	GQPEPESKYRMTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQ RGDTFICAVMHEALHNHYTQISLSHSPGK	Cadeia heterodimérica 3 T(137)W
114	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDPE NPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSNGTYRVVSVL PIGHQDWLWLGKQFKCKVNNKALPSPIEEIISKTPGQAHQ PNVYVLPSPRDEMKNSTVTL SCA VKDFFPPEIDVEWQ SNGQPEPESKYRMTTPQLDEDGSYFL T SKLSVDKSR WQRGDTFICAVMHEALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante exemplificador Cadeia heterodimérica 4 T(137)S L(139)A Y(180)T
115	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRTPEITCVVLDLGRE DPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSV LPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQ PSVYVLPSPKELSSSDTVTL W CLIKDFFPPEIDVEWQSN GQPEPESKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQ QGDFTFCAVMHEALQNHYTDL S LSHSPGK	IgG-D Fc de canino variante exemplificador Cadeia heterodimérica 3 T(138)W
116	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRTPEITCVVLDLGRE PEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSVLPI EHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHP SVYVLPSPKELSSSDTVTL SCA IKDFFPPEIDVEWQS NGQPEPESKYHTTAPQLDEDGSYFL T SKLSVDKS RW QQGDTFTCAVMHEALQNHYTDL S LSHSPGK	IgG-D Fc de canino variante exemplificador Cadeia heterodimérica 4 T(138)S L(140)A Y(181)T
16	PKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEMHTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHPPDIAVEWEIT- GQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH- WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	IgG2 Fc de felino do tipo sel- vagem exemplificador Proteína A + C1q –
117	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTA- TSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQVYVLP- PAQEELSENKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPEN- NYRTTPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTY- TCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	IgG1a Fc de felino do tipo sel- vagem exemplificador Proteína A + C1q +
118	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTA- TSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSPIERTISKDKGQPHEPQVYVLP- PAQEELSENKVSVTCLIEGFYPSDIAVEWEITGQPEPEN- NYRTTPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSRWQRGNTY- TCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	IgG1b Fc de felino do tipo sel- vagem exemplificador Proteína A + C1q +
119	PKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEMHTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKVS W CLIKGFHPPDIAVEWEIT- GQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH- WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	IgG2 Fc de felino variante exem- plificador Cadeia heterodimérica 1 T(154)W
120	PKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEMHTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKVS SCA IKGFHPPDIAVEWEIT- GQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFL T SRLSVDRSH- WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	IgG2 Fc de felino variante exem- plificador Cadeia heterodimérica 2 T(154)S L(156)A Y(197)T
121	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTA- TSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQVYVLP- PAQEELSENKVS W CLIKSFHPPDIAVEWEITGQPE- PENNYRTTPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTY-	IgG1a Fc de felino variante ex- emplificador Cadeia heterodimérica 1 T(154)W

	TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	
122	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTA-TSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQVYVLP-PAQEELSENKVS VSCAI KSFHPPDIAVEWEITGQPEPEN-NYRTTPPQLDSDGT YFV TSKLSVDRSHWQRGNTY-TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	IgG1a Fc de felino variante ex- emplificador Cadeia heterodimérica 2 T(154)S L(156)A Y(197)T
123	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTA-TSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSPIERTISKDKGQPHEPQVYVLP-PAQEELSENKVS VW CLIEGFYPSDIAVEWEITGQPE-PENNYRTTPPQLDSDGT YFL YSRLSVDRSRWQRGNTY-TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	IgG1b Fc de felino variante ex- emplificador Cadeia heterodimérica 1 T(154)W
124	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTA-TSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSPIERTISKDKGQPHEPQVYVLP-PAQEELSENKVS VSCAI EGFYPSDIAVEWEITGQPE-PENNYRTTPPQLDSDGT YFL YSRLSVDRSRWQRGNTY-TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	IgG1b Fc de felino variante ex- emplificador Cadeia heterodimérica 2 T(154)S L(156)A Y(197)T
17	PKTASTIESKT GECP KCPVPEIPGAPSVFIFPPPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEMHTAK-TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE-PQVYVLPPTQEELSENKVS VTCLIKGFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGT FLYSRLSVDRSH-WQRGNTYTCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	IgG2 Fc de felino variante exem- plificador dobradiça Cys G(14)C
125	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEMHTAK-TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE-PQVYVLPPTQEELSENKVS VTCLIKGFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGT FLYSRLSVDRSH-WQRGNTYTCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	IgG2 Fc de felino variante ex- emplificador com dobradiça de IgG1 de felino
126	PKTASTIESKT GEGPPC CPVPEIPGAPSVFIFPPPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTEMHTAK-TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE-PQVYVLPPTQEELSENKVS VTCLIKGFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGT FLYSRLSVDRSH-WQRGNTYTCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	IgG2 Fc de felino variante exem- plificador com dobradiça modifi- cada K(16)P
127	RKTDHPPGPKPCDC PC CPPPEMLGGPSIFIFPPPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTA-TSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQVYVLP-PAQEELSENKVS VTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPEN-NYRTTPPQLDSDGT YFVYSKLSVDRSHWQRGNTY-TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	IgG1a Fc de felino variante ex- emplificador com dobradiça modificada K(16)P
128	RKTDHPPGPKPCDC PC CPPPEMLGGPSIFIFPPPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTA-TSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSPIERTISKDKGQPHEPQVYVLP-PAQEELSENKVS VTCLIEGFYPSDIAVEWEITGQPEPEN-NYRTTPPQLDSDGT FLYSRLSVDRSRWQRGNTY-TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	IgG1b Fc de felino variante ex- emplificador com dobradiça modificada K(16)P
18	DMSKCPKCPAPELL GGPSVFIFPPNPKDALMIS-RTPVVTVCVVNLSDDQYDPVQFSWYVDNTEVH-SAITKQREAFNSTYRVVSVLP IQH QDWLKGKEFKCSVTNVGVQPISRAISRKGPSRVPQVYVLP PHP DELA-SKVS VTCLVKDFYPPDIS-VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS-LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISESLGK	Fc IgG2 de equino variante ex- emplificador (com dobradiça de IgG1 de equino) Proteína A – C1q –
19	DMSKCPKCPAPELL GGPSVFIFPPNPKD TL MIS-	IgG2 Fc de equino variante ex-

	RTPVVTCTVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH-SAITKQREAFNSTYRVVSVLPQHQDWLQSGKEFKCSVT NVGVPPQISRAISRGKGPSRVPPQVYVLPHPDELAK-SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS-LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNNH Y TKTDISESLGK	emulificador (com dobradiça de IgG1 de equino) C1q – Proteína A + A(29)T F(217)Y
20	H X EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKVG	GLP1 variante exemplificador (7-35) X8 may be G or S
21	HSQGTFTSDYSKYLDSRRQDFVQWLMNT	Glucagon (Gluc)
22	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK-NGGPSSGAPPS	Extendina-4
23	H G EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI-AWLKGGGGSGGGSGGGSGGGG- SPKTASTIESKTGEGPKCPVEIPGAPSVFIFPPKPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVDNTEMTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKSVTCLIKGFHPPDIAVEWEIT-GQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH-WQRGNTY- TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKVG	GLP1-G8/GLP-2G_III_WTfelg2
24	H G EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI-AWLKGGGGSGGGSGGGSGGGG- SPKTASTIESKTGEGPKCPVEIPGAPSVFIFPPKPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVDNTEMTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKSVTCLIKGFHPPDIAVEWEIT-GQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH-WQRGNTYTCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	GLP1-G8_I_WTfelg2
25	H G EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI-AWLKGGGGSGGGSGGGSGGGG- SPKTASTIESKTGEG C PKCPVEIPGAPSVFIFPPKPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVDNTEMTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKSVTCLIKGFHPPDIAVEWEIT-GQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH-WQRGNTY- TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKVG	GLP1-G8/GLP1-2G_III_VARfelg2
26	H G EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI-AWLKGGGGSGGGSGGGSGGGG- SPKTASTIESKTGEG C PKCPVEIPGAPSVFIFPPKPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVDNTEMTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKSVTCLIKGFHPPDIAVEWEIT-GQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH-WQRGNTYTCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	GLP1-G8_I_VARfelg2
27	H S EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKVG-GAGGGGGSGGGSGGGSGGG- SPKTASTIESKTGEGPKCPVEIPGAPSVFIFPPKPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVDNTEMTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKSVTCLIKGFHPPDIAVEWEIT-GQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH-WQRGNTY- TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKVG	GLP1-S8/GLP1-3G_III_WTfelg2

28	HSEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGG- SPKASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEHTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKVSVCILKGFHPPDIAVEWEIT- GQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH- WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	GLP1-S8_I_WTfelgG2
29	HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSPKESTCKCIS- PCVPESLGGPSVFIFPPKPKD- TLLIARTPEITCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAK- TQPREQQFNSTYRVVSVLPIGHQDWLTGKEFK- CRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP- SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF- PPEIDVEWQSNGQPEPESEKYHTTAPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM- HEALHNHYTDLSLSH- SPGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI- AWLVKGGGG	GLP1-G8/GLP1-3G_III_ VAR- calgGD
30	HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSPKESTCKCIS- PCVPESLGGPSVFIFPPKPKD- TLLIARTPEITCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAK- TQPREQQFNSTYRVVSVLPIGHQDWLTGKEFK- CRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP- SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF- PPEIDVEWQSNGQPEPESEKYHTTAPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM- HEALHNHYTDLSLSHSPGK	GLP1-G8_I_VARcalgGD
31	HSEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSPKESTCKCIS- PCVPESLGGPSVFIFPPKPKD- TLLIARTPEITCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAK- TQPREQQFNSTYRVVSVLPIGHQDWLTGKEFK- CRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP- SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF- PPEIDVEWQSNGQPEPESEKYHTTAPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM- HEALHNHYTDLSLSH- SPGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI- AWLVKGGGG	GLP1-S8/GLP1-3G_III_ VAR- calgGD
32	HSEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSPKESTCKCIS- PCVPESLGGPSVFIFPPKPKD- TLLIARTPEITCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAK- TQPREQQFNSTYRVVSVLPIGHQDWLTGKEFK- CRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP- SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF- PPEIDVEWQSNGQPEPESEKYHTTAPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM- HEALHNHYTDLSLSHSPGK	GLP1-S8_I_VARcalgGD
33	HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSDMSKCPKCPAPELLGG PSVFIFPPNPKDTLMIS- RTPVVTVCVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVT NVGVPQIPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVM- HEALHNHYTKTDISESLGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLVKGGGG	GLP1-G8/GLPL1-3G_III_ VARE- qlgG2
34	HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG-	GLP1-G8_I_VAREqlgG2

	GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSDMSKCPKCPAPELLGG PSVFIFPPNPKD <u>T</u> LMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVT NVGVPQPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNH <u>Y</u> TKTDISESLGK	
35	H <u>S</u> EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKVG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSDMSKCPKCPAPELLGG PSVFIFPPNPKD <u>T</u> LMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVT NVGVPQPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVM- HEALHNH <u>Y</u> TKTDISESLGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLKVG	GLP1-S8/GLP1-3G_III_ VARE- qlgG2
36	H <u>S</u> EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKVG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSDMSKCPKCPAPELLGG PSVFIFPPNPKD <u>T</u> LMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVT NVGVPQPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNH <u>Y</u> TKTDISESLGK	GLP1-S8_I_ VAREqlgG2
37	<u>MAVLGLLFCLVTFP-</u> <u>SCVL</u> SH <u>S</u> EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKVG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGG- SPKASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEMHTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKSVTCLIKGFHPPDIAVEWEIT- GQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH- WQRGNTY- TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGKGGGGSGGGGHAEG TFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKVG	ssGLP1-S8/GLP1-3G_III_ WTfelgG2
38	<u>MAVLGLLFCLVTFPSCVL</u> SH- <u>G</u> EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI- AWLVKGGGGSGGGSGGGSGGG- SPKASTIESKTGE <u>C</u> PKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEMHTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKSVTCLIKGFHPPDIAVEWEIT- GQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH- WQRGNTY- TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGKGGGGSGGGGHAEG TFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKVG	ssGLP1-G8/GLP1-2G_III_ VAR- felgG2
39	<u>MAVLGLLFCLVTFPSCVL</u> SH- <u>G</u> EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI- AWLVKGGGGSGGGSGGGSGGG- SPKASTIESKTGE <u>C</u> PKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEMHTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKSVTCLIKGFHPPDIAVEWEIT- GQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH- WQRGNTYTCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	ssGLP1-G8_I_ VARfelgG2
40	<u>MAVLGLLFCLVTFP-</u> <u>SCVL</u> SH <u>S</u> EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKVG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGG-	ssGLP1-S8_I_WTfelgG2

	SPKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEMHTAK-TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE-PQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHPPDIAVEWEIT-GQPEPENNYQTTPQLDSGTYFLYSRLSVDRSH-WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	
41	<u>MAVLGLLFCLVTFPSCVLSH-</u> <u>G</u> EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI- AWLVKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSPKESTCKCIS- PCVPESLGGPSVFIFPPKPKD- <u>TLLIART</u> PEITCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAK- TQPREQQFNSTYRVVSVLP <u>I</u> GHQDWLTGKEFK- CRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP- SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF- PPEIDVEWQSNQGPEPESEKYHTTAPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM- HEAL <u>H</u> NHYTDLSLSH- SPGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI- AWLVKGGG	ssGLP1-G8/GLP1-2G_III_ VAR- calgGD
42	<u>MAVLGLLFCLVTFPSCVLSH-</u> <u>G</u> EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI- AWLVKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSPKEST <u>S</u> KCIS- PCVPESLGGPSVFIFPPKPKD- <u>TLLIART</u> PEITCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAK- TQPREQQFNSTYRVVSVLP <u>I</u> GHQDWLTGKEFK- CRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP- SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF- PPEIDVEWQSNQGPEPESEKYHTTAPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM- HEAL <u>H</u> NHYTDLSLSH- SPGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI- AWLVKGGG	ssGLP1-G8/GLP1-2G_III_ VAR- calgGD
43	<u>MAVLGLLFCLVTFP-</u> <u>SCVLSH</u> <u>S</u> EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSPKEST <u>S</u> KCIS- PCVPESLGGPSVFIFPPKPKD- <u>TLLIART</u> PEITCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAK- TQPREQQFNSTYRVVSVLP <u>I</u> GHQDWLTGKEFK- CRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP- SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF- PPEIDVEWQSNQGPEPESEKYHTTAPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM- HEAL <u>H</u> NHYTDLSLSH- SPGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI- AWLVKGGG	ssGLP1-S8/GLP1-3G_III_ VAR- calgGD
44	<u>MAVLGLLFCLVTFPSCVLSH-</u> <u>G</u> EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDMSKCPKCPAPELLGG PSVFIFPPNPKD <u>TL</u> MIS- RTPVVTCVVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAQFNSTYRVVSVLP <u>I</u> QHQDWLSGKEFKCSVT NVGVPQPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVM- HEALHNNH <u>Y</u> TKTDISESLGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFI AWLVKGGG	ssGLP1-G8/GLP1-3G_III_ VAReqlgG2
45	<u>MAVLGLLFCLVTFPSCVLSH-</u> <u>G</u> EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSSVPKQCP- PYTHSKFLGGPSVFIFPPNPKD <u>TL</u> MIS- RTPVVTCVVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAQFNSTYRVVSVLP <u>I</u> QHQDWLSGKEFKCSVT NVGVPQPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAK-	ssGLP1-G8_I_ VAReqlgG2

	SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNH <u>Y</u> TKTDISESLGK	
46	<u>MAVLGLLFCLVTFP-</u> <u>SCVLSH</u> SEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSDMSKCPKCPAPELLGG PSVFIFPPNPKD <u>TL</u> MIS- RTPVVTCTVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVT NVGVPQPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVM- HEALHNH <u>Y</u> TKTDISESLGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLVKGGGG	ssGLP1-S8/GLP1-3G_III_ VAReqIgG2
47	<u>MAVLGLLFCLVTFP-</u> <u>SCVLSH</u> SEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSSVPKPQCP- PYTHSKFLGGPSVFIFPPNPKD <u>TL</u> MIS- RTPVVTCTVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVT NVGVPQPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNH <u>Y</u> TKTDISESLGK	ssGLP1-S8_I_VAReqIgG2
48	MGLVAPVLLHQDDEE- HGQDEGPEDGSGYLLGTLTRFSSDFDSAPEVILAP- DDQLQLPHPSRENFWART- GLCAESFLLRPVGPVPMGWSEG FHKRNSRQEFLRR RLFAGGLCAASTQESRNRCSRGCKSSPADCP- DRTQHLGNSVGPIQAAHQELALGAGGPGDEC- QCCSVSNLFIPEPQSTCPYNGYTSWPLEGNLRA- CAPPPPPPARTLFGGSRRGAVDKKAGGGRSPGG- GAGTGEFGAPGAGGGLGRRPEVGAWTAAEGTNPAD- LASSPPPPSTRPPAAPRPPCADFCAASPQTTFPTP- <u>SPRRPLPASGGATVSLSET-</u> <u>VQKWREYRHQCQRFLTEAPPPATGLFCNRT-</u> <u>FDEYACWPDGLPGSFVNVSCPWYLPWAS-</u> <u>SVLQGHVYRFCTAEGWLWRQDNSSLPWRNLSE-</u> <u>CEESKRGERSSPEEQLLSFS</u> IYTVGYTLSFSALVI- ASAILLSFRHLHCTRN ^Y IHLNLFASFILRALS ^V FIRDAVLK- WMYSTAPQQHQWDGGL- SYQDSLGCRLVFLLMQYCVAANYWLLVEGVYLYTL- LAFSVFSEQRIFRLYLSIGWGVPLLFVIWGIV- KLYEDEGCWTRNSNMNYWLIIRLPILFAIGVN- FLIFVRVICIVVSKLKANLMCKTDIKCRLAKSTLT- LIPLLGTHEVVFAFVMDEHARGTLRFI- KLFTELSFTSFQGLMVAILYCFVNNEVQMEFRRSWER- WRLKHLHIQRDSSMK- PLKCPTSSLTSGGTVGSSVYAASCQASCS	receptor do peptídeo 1 do tipo glucagon de felino (GLP1R)
49	RPLPASGGATVSLSETVQKWREYRHQCQRFLTEAP- PPATGLFCNRTFDEYACWPDGLPGSFVNVSCPW- YLPWASSVLQGHVYRFCTAEGWLWRQDNSSLP- WRNLSECEESKRGERSSPEEQLLSFS	Domínio N-terminal do receptor de peptídeo-1 do tipo glucagon de felino maduro (GLP1R-N)
50	<u>METDTLLWVLLWVPGSTGRPLPASGGATVSLSET-</u> <u>VQKWREYRHQCQRFLTEAPPPATGLFCNRT-</u> <u>FDEYACWPDGLPGSFVNVSCPWYLPWAS-</u> <u>SVLQGHVYRFCTAEGWLWRQDNSSLPWRNLSE-</u> <u>CEESKRGERSSPEEQLLSFS</u> GEN- LYFQGPCKSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD- TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY- VDGVEVHNAK- TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK- VSNKALPAPIEK- TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY	ssFeGLP1R-N_huFc_PolyHis

	PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS- FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM- HEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHH	
51	METD TL LL WV LL WVPGSTGRPLPASGGATVSLSET- VQKWREYRHQCQRFLTEAPPPATGLFCNRT- FDEYACWPDGLPGSFVNVSCPWYLPWAS- SVLQGHVYRFCTAEGWLWRQDNSSLPWRNLSE- CEESKRGERSSPEEQLLSFSGGGSHHHHHH	ssFeGLP1R-N_PolyHis
52	H G EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI- AWLVKGGGGSGGGSGGGSGGGG- SPKTA S TIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD- T L SISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTE M HTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKVS V TCLIKGFHPPDIAVEWEIT- GQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH- WQRGNTY- TCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGKGGGGSGGGGHSQG TFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTGGG	GLP1-G8/Gluc-3G_IV_ WTfelgG2
53	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLM- NTGGGGSGGGSGGGSGGGG- SPKTA S TIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD- T L SISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTE M HTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKVS V TCLIKGFHPPDIAVEWEIT- GQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH- WQRGNTY- TCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGKGGGGSGGGGHAEG TFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKGGG	Gluc/GLP1-2G_V_WTfelgG2
54	H G EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKGGG - GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSPKEST S KCIS- PCVPESLGGPSVFIFPPKPKD- TL L I ARTPEITCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAK- TQPREQQFNSTYRVVSVLP I G H QDWLTGKEFK- CRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP- SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF- PPEIDVEWQSNQGPEPESKYHTTAPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM- HEAL H NHYTDLSLH- SPGKGGGGSGGGGHSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQ WLMNTGGGG	GLP1-G8/Glu-4G_IV_ VAR- calgGD
55	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLM- NTGAGGGGGSGGGSGGGSGGGSPKEST S KCIS- PCVPESLGGPSVFIFPPKPKD- TL L I ARTPEITCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAK- TQPREQQFNSTYRVVSVLP I G H QDWLTGKEFK- CRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP- SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF- PPEIDVEWQSNQGPEPESKYHTTAPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM- HEAL H NHYTDLSLH- SPGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI- AWLVKGGGG	Gluc/GLP1-3G_V_ VARcalgGD
56	H G EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI AWLVKGGG - GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSDMSKCPKCPAPELLGG PSVFIFPPNPKD T LMIS- RTPVVT C VVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLP I QHQDWL S GKEFKCSVT NVGVQPISRAISR G KGPSRV P QVYVLP P HPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVM- HEALHNHYTKTDISESLGKGGGGSGGGGHSQGTFTSDY SKYLDSRRAQDFVQWLMNTGGGG	GLP1-G8/Gluc-4G_IV_ VARE- qlgGD

57	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLM- NTGAGGGGGSGGGSGGGSGGGSDMSKCPKCPAPELL GGPSVFIFPPNPKD T LMIS- RTPVVTCTVVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPIQHQQDWLWLGKEFKCSVT NVGVPQIPISRAISRKGKPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGSGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVM- HEALHNH Y TKTDISESLGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLKGGGG	Gluc/GLP1-3G_V_VAREqlgG2
58	H G EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLK G - GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSSSESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS- RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK- TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK- VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP- SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN- NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF- SCSVM- HEALHNH Y TQKLSLSLGLKGGGGSGGGGHSQGTFTSD YSKYLDSRRAQDFVQWLMNTGGGG	GLP1-G8/Glu-4G_IV_hulgG4
59	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLM- NTGGGGGGSGGGSGGGSGGGSSSESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS- RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK- TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK- VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP- SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN- NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF- SCSVM- HEALHNH Y TQKLSLSLGLKGGGGSGGGGHAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLKGGAGGGG	Gluc/GLP1-3G_V_hulgG4
60	PVPEPLGGPSVLFPPKPKD- T LRITRTPEVTCVVDLGRDPEVQISWFVDGKEVHTAK- TQSREQQFNSTYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFK- CRVNHIDLPSPERTISKARGRAHKPSVYVLP- SPKELSSSDTVSITCLIK- DFYPPDIDVEWQSNQQEPERKHRMTPPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVM- HETL H NH Y TDLSLSHSPGK	IgG-A Fc de canino variante exemplificador C1q – Proteína A + I(21)T Q(207)H
61	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKD- T LVTARTPTVTCVVVDLDPENPEVQISWFVDSKQVQTAN TQPREEQNGTYRVVSVLPIGHQDWLWLGKEFKCKVNN- KALPSPIEIIISKTPGQAHQPNVYVLP- DEMSKNTVTLTCLVKDFF- PPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM- HEALHNH Y TQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante exemplificador C1q + Proteína A + I(21)T
62	PVPESLGGPSVFIFPPKPKD- T LRITRTPEITCVVDLGRDPEVQISWFVDGKEVHTAK- TQPREQQFNSTYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFK- CRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP- SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF- PPEIDVEWQSNQQEPESKYHTTAPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM- HEAL H NH Y TDLSLSHSPGK	IgG-D Fc de canino variante exemplificador C1q – Proteína A + I(21)T Q(207)H
63	GGPSVFLFPPNPKD- TLMITRTPEVTCVVVDVSQENPDVKNWYMDGVEVRTA TTRPKEEQFNSTYRVVSVLRIQHQQDWLWLGKEFKCK- VNNQALPQPIERTITTKGRSQEPQVYVLAHPDESKK- SKVSVTCLVKDFYPPEIN- IE- WQSNQQPELETKYSTTQAQQSDGSYFLYSKLSVDRNR WQGGTTFTCGVMHEALHNH Y TQKNVSKNPGK	IgG1 Fc de equino do tipo sel- vagem exemplificador Proteína A + C1q +

64	GGPSVFIFPPNPKDALMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPIQHQQDWLSDGKEFKCSVT NVGVPQPISRAISRKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISESLGK	IgG2 Fc de equino do tipo sel- vagem exemplificador Proteína A – C1q –
65	GGPSVFIFPPNPKDVLMITRM- PEVTCLVVDVSHDSSDVLFTWYVDGTEVKTAKTMP- NEEQNNSTYRVVSVLRIQHQQDWLNGKKFKCKVNNQAL- PAPVER- TISKATGQTRVPQVYVLAPHPDELSKNKVSVTCLVKDFY PPDITVEWQSNEHPEPEGKYRTTEAQKSDGSYFLYSKL TVEKDRWQQGTTFTCVVMHEALHNHVMQKNISKNPGK	IgG3 Fc de equino do tipo sel- vagem exemplificador Proteína A + C1q+
66	VGPSVFIFPPNPKDVLMSRTPTVTCVVVDVGH- DFPDVQFNWY- VDGVETHATTEPKQEQNSTYRVVSVLPIQHKDWLSDGK EFKCKVNNKALPAPVERTISAP- TGQPREPQVYVLAPHRDELSKNKVSVTCLVKDFYPPDIDI EWKSNQGPEPETKYSTTPAQLDSDGSYFLYSKLTVETN RWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTEKSVSKSPGK	IgG4 Fc de equino do tipo sel- vagem exemplificador Proteína A + C1q +
67	GGPSVFIFPPNPKDVLMSRKPEVTCVVVDLGH- DDPDVQFTWFVDGVETHATTEP- KEEQFNSTYRVVSVLPIQHQQDWLSDGKEFKCSV- TSKALPAPVERTISKAKGQLRVPQVYVLAPHPDELAK- NTVSVTCLVKDFYPPEIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTPAQ LNSDGSYFLYSKLSVETSRWKQGESFTCGVMHEAVEN- HYTQKNVSHSPGK	IgG5 Fc de equino do tipo sel- vagem exemplificador Proteína A – C1q –
68	GRPSVFIFPPNPKDTLMIS- RTPEVTCVVVDVSDQENPDVKFNWY- VDGVEAHTATTKAKE- KQDNSTYRVVSVLPIQHQQDWRRGKEFKCK- VNNRALPAPVERTITKAKGELQDPQVYILAPHPDEV- TKNTVSVTCLVKDFYPPDIN- VEWQSNEEPEPEVKYSTTPAQLD- GDGSYFLYSKLTVETDRWEQGESFTCVVMHEAIR- HTYRQKSITNFPKG	IgG6 Fc de equino do tipo sel- vagem exemplificador Proteína A – C1q –
69	VGPSVFIFPPNPKDVLMSRTPTVTCVVVDVGH- DFPDVQFNWYVDGVETHATTEPKQEQQNNSTYRVVSI- LAIQHKDWLSDGKEFKCKVNNQALPAPVQKTI- SKPTGQPREPQVYVLAPHPDELSKNKVSVTCLVKDFYPP DIDIEWKSNQGPEPETKYSTTPAQLD- GDGSYFLYSKLTVETNRWQQGTTFTCAVM- HEALHNHYTEKSVSKSPGK	IgG7 Fc de equino do tipo sel- vagem exemplificador Proteína A + C1q +
70	GGPSVFLFPPNPKD- TLMITRTEVTCVVVDVSDQENPDVKFNWYMDGVEVRTA TTRPKEEQFNSTYRVVSVL- RIQHQQDWLSDGKEFKCSVNQAL- PQPIERTITKTKGRSQEPQVYVLAPHPDESKK- SKVSVTCLVKDFYPPEIN- IE- WQSNQGPELETKYSTTQAQQSDGSYFLYSKLSVDRNR WQQGTTFTCGVMHEALHNHYTQKNVSKNPGK	IgG1 Fc de equino variante ex- emplificador Proteína A + C1q – K(87)S
71	GGPSVFIFPPNPKDALMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPIQHQQDWLSDGKEFKCSVT NVGVPQPISRAISRKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQGESFTCAVMHEALHNHYTKTDISESLGK	IgG2 Fc de equino variante ex- emplificador C1q – Proteína A + F(203)Y
72	GGPSVFIFPPNPKDTLMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPIQHQQDWLSDGKEFKCSVT NVGVPQPISRAISRKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS-	IgG2 Fc de equino variante ex- emplificador C1q –

	VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNH Y TKTDISESLGK	Proteína A + A(15)T F(203)Y
129	PPCVLSAEGVIPIPSVPKPQCPCPYTHSKFLGG- PSVFIFPPNPKDALMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYDPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPQHQDWLQSGKEFKCSVT NVGVQPISRAISRKGKPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISESLGK	IgG2 Fc de equino do tipo sel- vagem exemplificador com do- bradiça Proteína A – C1q –
130	PPCVLSAEGVIPIPSVPKPQCPCPYTHSKFLGG- PSVFIFPPNPKDALMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYDPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPQHQDWLQSGKEFKCSVT NVGVQPISRAISRKGKPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISESLGK	IgG2 Fc de equino variante ex- emplificador com dobradiça modificada Proteína A – C1q – Q(20)P
131	PPSVLSAEGVIPIPSVPKPQCPCPYTHSKFLGG- PSVFIFPPNPKDALMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYDPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPQHQDWLQSGKEFKCSVT NVGVQPISRAISRKGKPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISESLGK	IgG2 Fc de equino variante ex- emplificador com dobradiça modificada Proteína A – C1q – C(3)S
132	PPSVLSAEGVIPIPSVPKPQCPCPYTHSKFLGG- PSVFIFPPNPKDALMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYDPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPQHQDWLQSGKEFKCSVT NVGVQPISRAISRKGKPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISESLGK	IgG2 Fc de equino variante ex- emplificador com dobradiça modificada Proteína A – C1q – C(3)S Q(20)P
133	PPCVLSAEGVIPIPSVPKPQCPCPYTHSKFLGG- PSVFIFPPNPKD T LMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYDPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPQHQDWLQSGKEFKCSVT NVGVQPISRAISRKGKPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNH Y TKTDISESLGK	IgG2 Fc de equino variante ex- emplificador com dobradiça Proteína A + C1q – A(45)T F(233)Y
134	PPCVLSAEGVIPIPSVPKPQCPCPYTHSKFLGG- PSVFIFPPNPKD T LMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYDPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPQHQDWLQSGKEFKCSVT NVGVQPISRAISRKGKPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNH Y TKTDISESLGK	IgG2 Fc de equino variante ex- emplificador com dobradiça modificada Proteína A + C1q – Q(20)P A(45)T F(233)Y
135	PPSVLSAEGVIPIPSVPKPQCPCPYTHSKFLGG- PSVFIFPPNPKD T LMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYDPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPQHQDWLQSGKEFKCSVT NVGVQPISRAISRKGKPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS-	IgG2 Fc de equino variante ex- emplificador com dobradiça modificada Proteína A + C1q – C(3)S

	LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNH <u>Y</u> TKTDISESLGK	Q(20)P A(45)T F(233)Y
73	GGPSVFIFPPKPKDVLMITRM- PEVTCLVVDVSHDSSDVLTWYVDGTEVKTAKTMP- NEEQNNSTYRVVSVLRQHQDWLNGKKFKC <u>S</u> VNNQAL- PAPVER- TISKATGQTRVPQVYVLAPHPDELSKNKVSVTCLVKDFY PPDITVEWQSNEHPEPEGKYRTTEAQKSDSGSYFLYSKL TVEKDRWQQGTTFTCVVMHEALHNHVMQKNISKNPGK	IgG3 Fc de equino variante ex- emplificador Proteína A + C1q – K(87)S
74	VGPSVFIFPPKPKDVLMSRTPTVTCVVDVGH- DFPDVQFNWY- VDGVETHATTEPKQEQNSTYRVVSVLPIQHKDWLSGK EFKC <u>S</u> VNNKALPAPVERTISAP- TGQPREPQVYVLAPHRDELSKNKVSVTCLVKDFYPPDIDI EWKSNGQPEPETKYSTTPAQLSDSGSYFLYSKLTVETN RWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTEKSVSKSPGK	IgG4 Fc de equino variante ex- emplificador Proteína A + C1q – K(87)S
75	GGPSVFIFPPKPKDVLMSRKPEVTCVVDLGH- DDPDVQFTWFDVGVETHATTEP- KEEQFNSTYRVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSV- TSKALPAPVERTISKAKGQLRVPQVYVLAPHPDELA- NTVSVTCLVKDFYPPIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTPAQ LNSDGSYFLYSKLSVETSRWKQGESFTCGVM- HEAL <u>HNH</u> YTKNVSHSPGK	IgG5 Fc de equino variante ex- emplificador C1q – Proteína A + V(199)L E(200)H
76	GRPSVFIFPPNPKDTLMIS- RTPEVTCVVDVDSQENPDVKFNWY- VDGVEAHTATTKAKE- KQDNSTYRVVSVLPIQHQDWRRGKEFKCK- VNNRALPAPVERTITKAKGELQDPQVYILAPHPDEV- TKNTVSVTCLVKDFYPPDIN- VEWQSNEEPEPEVKYSTTPAQLD- GDGSYFLYSKLTVETDRWEQGESFTCVVM- HEAL <u>HNH</u> YRQKSITNFPKGK	IgG6 Fc de equino variante ex- emplificador C1q – Proteína A + I(199)L R(200)H H(201)N T(202)H
77	VGPSVFIFPPKPKDVLMSRTPTVTCVVDVGH- DFPDVQFNWYVDGVETHATTEPKQEQQNNSTYRVVSI- LAIQHKDWLSGKEFKC <u>S</u> VNNQALPAPVQKTI- SKPTGQPREPQVYVLAPHPDELSKNKVSVTCLVKDFYPP DIDIEWKSNGQPEPETKYSTTPAQLD- GDGSYFLYSKLTVETNRWQQGTTFTCAVM- HEALHNHYTEKSVSKSPGK	IgG7 Fc de equino variante ex- emplificador Proteína A + C1q – K(87)S
78	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKD- TLIARTPEVTCVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNSTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNN- KALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQPEPEKYRTTPPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM- HEALHNHYTQESLSHSPGK	IgG-B Fc de canino variante exemplificador Proteína A + C1q – K(93)R
79	PGCGLLGG- PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVDLDPENPEVQISWF VDSKQVQTANTQPREEQSN- GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKC <u>R</u> VNNKALPSPIEE- IISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNVTTLTCLVKDFF- PPEIDVEWQSNGQPEPEKYRMTTPPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM- HEALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante exemplificador Proteína A – C1q – K(93)R
80	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAK- TSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSPIERTISKAKGQPHQVYVLP- PAQEELSENKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPEN- NYRTTPPQLDSDGTGYFVYSKLSVDRSHWQRGNTY-	IgG1a Fc de felino do tipo sel- vagem exemplificador Proteína A + C1q +

	TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	
81	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAK-TSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSPIERTISKDKGQPHQPQVYVLP-PAQEELSENKVSVTCLIEGFYPSDIAVEWEITGQPEPEN-NYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSRWQRGNTY-TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	IgG1b Fc de felino do tipo selvagem exemplificador Proteína A + C1q +
136	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAK-TSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSPIERTISKAKGQPHQPQVYVLP-PAQEELSENKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPEN-NYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTY-TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	IgG1a Fc de felino variante exemplificador Proteína A + C1q – P(198)A
82	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAK-TSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSPIERTISKAKGQPHQPQVYVLP-PAQEELSENKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPEN-NYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTY-TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	IgG1a Fc de felino variante exemplificador Proteína A + C1q – P(198)A
137	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAK-TSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSPIERTISKDKGQPHQPQVYVLP-PAQEELSENKVSVTCLIEGFYPSDIAVEWEITGQPEPEN-NYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSRWQRGNTY-TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	IgG1b Fc de felino variante exemplificador Proteína A + C1q – P(198)A
83	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD-TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAK-TSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK-VNSKSLPSPIERTISKDKGQPHQPQVYVLP-PAQEELSENKVSVTCLIEGFYPSDIAVEWEITGQPEPEN-NYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSRWQRGNTY-TCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	IgG1b Fc de felino variante exemplificador Proteína A + C1q – P(198)A
84	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKD-TLLIARTPTVTCVVDLDPENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSNGTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCRVNN-KALPSPIEIIISKTPGQAHQPNVYVLPSPR-DEMSKNTVTLTCLVKDFF-PPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante exemplificador C1q – K(93)R Proteína A + I(21)T V(23)L T(24)I
85	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGAG	GLP1 do tipo selvagem (7-37)
86	HSEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG	GLP1-S8 (7-35)
87	HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG	GLP1-G8 (7-35)
88	G	Extensão 1G
89	GG	Extensão 2G
90	GGG	Extensão 3G
91	GGGG	Extensão 4G
92	GGGGG	Extensão 5G
93	GGGGGG	Extensão 6G
94	GGGGGGG	Extensão 7G
95	GGGGGGGG	Extensão 8G
96	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSH-GEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG-	ssGLP1-G8_I_WTfelG2

	GAGGGGGSGGGSGGGSGGG- SPKTAIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEMTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKVSVCILIKGFHPPDIAVEWEIT- GQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH- WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	
97	MAVLGGLLFLVTFPSCVLSH- GEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGG- SPKTAIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEMTAK- TRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKVSVCILIKGFHPPDIAVEWEIT- GQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH- WQRGNTY- TCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGKGGGGSGGGGHAEG TFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGGGG	ssGLP1-G8/GLP1-3G_III_ WTfelgG2
98	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGA	GLP1 variante (7-36)
99	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG	GLP1 variante (7-35)
100	VPKPQCPPYTHSKFLGGPSVFIFPPNPKDALMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYDPVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCSVT NVGVPQIPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISESLGK	IgG2 Fc de equino do tipo sel- vagem exemplificador (incluindo dobradiça de IgG2 de equino) Proteína A – C1q –
101	DMSKCPKCPAPELL	Dobradiça de IgG1 de equino do tipo selvagem exemplificador
102	VPKPQCPPYTHSKFL	Dobradiça de IgG2 de equino do tipo selvagem exemplificador
138	PPCVLSAEGVIPIPSVPKPQCPPYTHSKFL	Dobradiça de IgG2 de equino do tipo selvagem exemplificador
103	HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSDMSKCPKCPAPELLGG PSVFIFPPNPKDILMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYDPVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCSVT NVGVPQIPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVM- HEALHNHYTKTDISESLGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLVKGGGG	GLP1-G8/GLP1-3G_III_ VARE- qlgG2
104	HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG- GAGGGGGSGGGSGGGSGGGSSVPKPQCP- PYTHSKFLGGPSVFIFPPNPKDILMIS- RTPVVTCTVVNLSDQYDPVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCSVT NVGVPQIPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHYTKTDISESLGK	GLP1-G8_I_VAREqlgG2
105	HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI- AWLVKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSPKESTCKCIS- PCVPESLGGPSVFIFPPKPKD- TLLIARTPEITCVVLDLGRDPEVQISWFDGKEVHTAK- TQPREQQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFK- CRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHPQSVYVLP- SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF- PPEIDVEWQSNQPEPESEKYHTTAPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM- HEALHNHYTDLSLSH-	GLP1-G8/GLP1-2G_III_ VAR- calgGD

	SPGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI-AWLKGGG	
106	HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI-AWLKGGGGSGGGSGGGSGGGSGPKESTSKCIS-PCVPESLGGPSVFIFPPKPKD-TLLIARTPEITCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAK-TQPREQQFNSTYRVVSVLPIGHQDWLTGKEFK-CRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP-SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF-PPEIDVEWQSNQPEPESEKYHTTAPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM-HEALHNHYTDLSSLH-SPGKGGGGSGGGGHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFI-AWLKGGG	GLP1-G8/GLP1-2G_III_ VAR-calGD
139	PAPEPLGGPSVFIFPPKPKD-TLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNSTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNN-KALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQPEPESEKYRTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQESLSHSPGK	IgG-B Fc de canino variante exemplificador Proteína A + C1q + CD16 – M(5)P
140	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKD-TLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNSTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNN-KALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQPEPESEKYRTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQESLSHSPGK	IgG-B Fc de canino variante exemplificador Proteína A + C1q + CD16 – P(39)R
141	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKD-TLLIARTPEVTCVVVDLGPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNSTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNN-KALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQPEPESEKYRTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQESLSHSPGK	IgG-B Fc de canino variante exemplificador Proteína A + C1q + CD16 – D(38)G
142	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKD-TLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNSTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNI-ALP-SPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQPEPESEKYRTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQESLSHSPGK	IgG-B Fc de canino variante exemplificador Proteína A + C1q + CD16 – K(97)I
143	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKD-TLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNSTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNN-KGLP-SPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQPEPESEKYRTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQESLSHSPGK	IgG-B Fc de canino variante exemplificador Proteína A + C1q + CD16 – A(98)G
144	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKD-TLLIARTPEVTCVVVDLGPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNSTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNI-GLP-SPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQPEPESEKYRTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQESLSHSPGK	IgG-B Fc de canino variante exemplificador Proteína A + C1q + CD16 – D(38)G K(97)I A(98)G
145	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKD-	IgG-B Fc de canino variante

	<p>TLIIARTPEVTCVVVDLGPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCRVN- NIGLP- SPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM- HEALHNHYTQESLSHSPGK</p>	<p>exemplificador</p> <p>Proteína A + C1q – CD16 – D(38)G K(93)R K(97)I A(98)G</p>
146	<p>PAPEPLGGPSVFIFPPKPKD- TLIIARTPEVTCVVVDLDRDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNN- KALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM- HEALHNHYTQESLSHSPGK</p>	<p>IgG-B Fc de canino variante exemplificador</p> <p>Proteína A + C1q + CD16 – M(5)P P(39)R</p>
147	<p>PAPEPLGGPSVFIFPPKPKD- TLIIARTPEVTCVVVDLDRDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCRVN- KALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM- HEALHNHYTQESLSHSPGK</p>	<p>IgG-B Fc de canino variante exemplificador</p> <p>Proteína A + C1q – CD16 – M(5)P P(39)R K(93)R</p>
148	<p>PGCGPLGG- PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDPENPEVQISWF VDSKQVQTANTQPREEQSN- GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEE- IISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNKNTVTLTCLVKDFF- PPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM- HEALHNHYTQISLSHSPGK</p>	<p>IgG-C Fc de canino variante exemplificador</p> <p>Proteína A + C1q + CD16 – L(5)P</p>
149	<p>PGCGLLGG- PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDRNPEVQISW FVDSKQVQTANTQPREEQSN- GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEE- IISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNKNTVTLTCLVKDFF- PPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM- HEALHNHYTQISLSHSPGK</p>	<p>IgG-C Fc de canino variante exemplificador</p> <p>Proteína A + C1q + CD16 – P(39)R</p>
150	<p>PGCGLLGG- PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLGPEN- PEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN- GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEE- IISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNKNTVTLTCLVKDFF- PPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM- HEALHNHYTQISLSHSPGK</p>	<p>IgG-C Fc de canino variante exemplificador</p> <p>Proteína A + C1q + CD16 – D(38)G</p>
151	<p>PGCGLLGG- PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDPENPEVQISWF VDSKQVQTANTQPREEQSN- GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNI¹ALPSPIEE- IISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNKNTVTLTCLVKDFF- PPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM- HEALHNHYTQISLSHSPGK</p>	<p>IgG-C Fc de canino variante exemplificador</p> <p>Proteína A + C1q + CD16 – K(97)I</p>
152	<p>PGCGLLGG- PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDPENPEVQISWF</p>	<p>IgG-C Fc de canino variante exemplificador</p>

	VDSKQVQTANTQPREEQSN-GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNK <u>G</u> LPSPIEE-IISKTPGGAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTLTCLVKDFF-PPEIDVEWQSNQGQEPESKYRMTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQISLSHSPGK	Proteína A + C1q + CD16 – A(98)G
153	PGCGLLGG-PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDPENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN-GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKC <u>R</u> VNNKALPSPIEE-IISKTPGGAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTLTCLVKDFF-PPEIDVEWQSNQGQEPESKYRMTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante exemplificador Proteína A + C1q – CD16 + K(93)R
154	PGCGLLGG-PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDL <u>G</u> PEN-PEVQISWVDSKQVQTANTQPREEQSN-GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNI <u>G</u> LPSPIEE-IISKTPGGAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTLTCLVKDFF-PPEIDVEWQSNQGQEPESKYRMTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante exemplificador Proteína A + C1q + CD16 – D(38)G K(97)I A(98)G
155	PGCGLLGG-PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDL <u>G</u> PEN-PEVQISWVDSKQVQTANTQPREEQSN-GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKC <u>R</u> VNNI <u>G</u> LPSPIEE-IISKTPGGAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTLTCLVKDFF-PPEIDVEWQSNQGQEPESKYRMTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante exemplificador Proteína A + C1q – CD16 – D(38)G K(93)R K(97)I A(98)G
156	PGCG <u>P</u> LGG-PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDL <u>R</u> ENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN-GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEE-IISKTPGGAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTLTCLVKDFF-PPEIDVEWQSNQGQEPESKYRMTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante exemplificador Proteína A + C1q + CD16 – L(5)P P(39)R
157	PGCG <u>P</u> LGG-PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDL <u>R</u> ENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN-GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKC <u>R</u> VNNKALPSPIEE-IISKTPGGAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTLTCLVKDFF-PPEIDVEWQSNQGQEPESKYRMTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante exemplificador Proteína A + C1q – CD16 – M(5)P P(39)R K(93)R
158	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDIL-RITRTEPVTCTVLDLGGREDPEVQISWFDGKEVHTAK-TQSREQQF <u>X</u> ₁ GTYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPIERTISKARGRAHKPSVYVLP-SPKELSSSDTVSITCLIK-DFYPPDIDVEWQSNQGQEPERKHRMTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVM-HETLQNHYTDLSLSHSPGK	IgG-A Fc de canino variante aglicosila exemplificador N(68)X ₁ X ₁ = qualquer aminoácido, exceto N
159	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDIL-	IgG-A Fc de canino variante

	RITRTPEVTCVVDLGRDPEVQISWFDGKEVHTAK-TQSREQQFNPTYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFK-CRVNHIDLPSPIERTISKARGRAHKPSVYVLP-SPKELSSSDTVSITCLIK-DFYPPDIDVEWQSNQQEPPERKHRMTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVM-HETLQNHYTDLSSLHSPGK	aglicosila exemplificador G(69)P
160	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDIL-RITRTPEVTCVVDLGRDPEVQISWFDGKEVHTAK-TQSREQQFN X_2 YRVVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPIERTISKARGRAHKPSVYVLP-SPKELSSSDTVSITCLIK-DFYPPDIDVEWQSNQQEPPERKHRMTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVM-HETLQNHYTDLSSLHSPGK	IgG-A Fc de canino variante aglicosila exemplificador $T(70)X_2$ X_2 = qualquer aminoácido, exceto T ou S
161	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKD-TLLIARTPEVTCVVDLDPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQF X_1 GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALP-SPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESEKYRTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQESLSHSPGK	IgG-B Fc de canino variante aglicosila exemplificador $N(68)X_1$ X_1 = qualquer aminoácido, exceto N
162	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKD-TLLIARTPEVTCVVDLDPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNPTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESEKYRTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQESLSHSPGK	IgG-B Fc de canino variante aglicosila exemplificador G(69)P
163	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKD-TLLIARTPEVTCVVDLDPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFN X_2 YRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESEKYRTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQESLSHSPGK	IgG-B Fc de canino variante aglicosila exemplificador $T(70)X_2$ X_2 = qualquer aminoácido, exceto T ou S
164	PGCGLLGG-PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVDLDPENPEVQISWFDVSKQVQTANTQPREEQS X_1 GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEE-IISKTPGQAHQPNVYVLPSPREDEMSKNTVTLTCLVKDFF-PPEIDVEWQSNQQEPESEKYRMTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante aglicosila exemplificador $N(68)X_1$ X_1 = qualquer aminoácido, exceto N
165	PGCGLLGG-PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVDLDPENPEVQISWFDVSKQVQTANTQPREEQSNPTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEEIISKTPGQAHQPNVYVLPSPREDEMSKNTVTLTCLVKDFF-PPEIDVEWQSNQQEPESEKYRMTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante aglicosila exemplificador G(69)P
166	PGCGLLGG-PSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVDLDPENPEVQISWFDVSKQVQTANTQPREEQSN X_2 YRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEE-IISKTPGQAHQPNVYVLPSPREDEMSKNTVTLTCLVKDFF-PPEIDVEWQSNQQEPESEKYRMTTPPQLD-EDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVM-HEALHNHYTQISLSHSPGK	IgG-C Fc de canino variante aglicosila exemplificador $T(70)X_2$ X_2 = qualquer aminoácido, exceto T ou S
167	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDIL-RITRTPEITCVVDLGRDPEVQISWFDGKEVHTAK-TQPREQQF X_1 STYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHILGPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP-	IgG-D Fc de canino variante aglicosila exemplificador $N(68)X_1$

	SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF- PPEIDVEWQSNQPEPESKYHTTAPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM- HEALQNHYTDLSSLHSPGK	X ₁ = qualquer aminoácido, exceto N
168	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDIL- RITRTEITCVVLDLGGREDPEVQISWFVDGKEVHTAK- TQPREQQFNPTYRVVSVLPPIEHQDWLTGKEFK- CRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP- SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF- PPEIDVEWQSNQPEPESKYHTTAPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM- HEALQNHYTDLSSLHSPGK	IgG-D Fc de canino variante aglicosila exemplificador S(69)P
169	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDIL- RITRTEITCVVLDLGGREDPEVQISWFVDGKEVHTAK- TQPREQQFNSX ₂ YRVVSVLPPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP- SPKELSSSDTVTLTCLIKDFF- PPEIDVEWQSNQPEPESKYHTTAPQLD- EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM- HEALQNHYTDLSSLHSPGK	IgG-D Fc de canino variante aglicosila exemplificador T(70)X ₂ X ₂ = qualquer aminoácido, exceto T ou S
170	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD- TSLISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAK- TSPREEQFX ₁ STYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQVYVLP- PAQEELSENKSVTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPEN- NYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTY- TCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	IgG1a Fc de felino variante aglicosila exemplificador N(85)X ₁ X ₁ = qualquer aminoácido, exceto N
171	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD- TSLISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAK- TSPREEQFNPTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQVYVLP- PAQEELSENKSVTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPEN- NYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTY- TCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	IgG1a Fc de felino variante aglicosila exemplificador S(86)P
172	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD- TSLISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAK- TSPREEQFNSX ₂ YRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQVYVLP- PAQEELSENKSVTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPEN- NYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTY- TCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	IgG1a Fc de felino variante aglicosila exemplificador T(87)X ₂ X ₂ = qualquer aminoácido, exceto T ou S
173	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD- TSLISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAK- TSPREEQFX ₁ STYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKDKGQPHEPQVYVLP- PAQEELSENKSVTCLIEGFYPSDIAVEWEITGQPEPEN- NYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSRWQRGNTY- TCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	IgG1b Fc de felino variante aglicosila exemplificador N(85)X ₁ X ₁ = qualquer aminoácido, exceto N
174	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD- TSLISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAK- TSPREEQFNPTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSPIERTISKDKGQPHEPQVYVLP- PAQEELSENKSVTCLIEGFYPSDIAVEWEITGQPEPEN- NYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSRWQRGNTY- TCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	IgG1b Fc de felino variante aglicosila exemplificador S(86)P
175	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD- TSLISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAK- TSPREEQFNSX ₂ YRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKDKGQPHEPQVYVLP- PAQEELSENKSVTCLIEGFYPSDIAVEWEITGQPEPEN- NYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSRWQRGNTY- TCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	IgG1b Fc de felino variante aglicosila exemplificador T(87)X ₂ X ₂ = qualquer aminoácido, exceto T ou S
176	PKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD- TSLISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEMHTAK- TRPREEQFX ₁ STYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSK	IgG2 Fc de felino variante aglicosila exemplificador

	SLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHPPDIAVEWEIT- GQPEPENNYQTTPPQLDSGTYFLYSRLSVDRSH- WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	N(85)X ₁ X ₁ = qualquer aminoácido, exceto N
177	PKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVDNTEMHTAK- TRPREEQFNPTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCK- VNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHPPDIAVEWEIT- GQPEPENNYQTTPPQLDSGTYFLYSRLSVDRSH- WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	IgG2 Fc de felino variante aglicosila exemplificador S(86)P
178	PKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD- TLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVDNTEMHTAK- TRPREEQFNSX ₂ YRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSK SLPSAMERTISKAKGQPHE- PQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHPPDIAVEWEIT- GQPEPENNYQTTPPQLDSGTYFLYSRLSVDRSH- WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	IgG2 Fc de felino variante aglicosila exemplificador T(87)X ₂ X ₂ = qualquer aminoácido, ex- ceto T ou S
179	GGPSVFLFPPNPKD- TLMITRTEPVTCTVVVDVSQENPDVKFNWYMDGVEVRTA TTRP- KEEQFX ₁ STYRVVSVLRIQHQDWLSGKEFKCKVNNQALP QPIERTITKTGRSQEPQVYVLAPHPDESKK- SKVSVTCLVKDFYPPEIN- IE- WQSNQGPELETKYSTTQAQQDSGDSYFLYSKLSVDRNR WQQGTTFTCGVMHEALHNHYTQKNVSKNPGK	IgG1 Fc de equino variante aglicosila exemplificador N(62)X ₁ X ₁ = qualquer aminoácido, exceto N
180	GGPSVFLFPPNPKD- TLMITRTEPVTCTVVVDVSQENPDVKFNWYMDGVEVRTA TTRPKEEQFNPTYRVVSVLRIQHQDWLSGKEFKCK- VNNQALPQPIERTITKTGRSQEPQVYVLAPHPDESKK- SKVSVTCLVKDFYPPEIN- IE- WQSNQGPELETKYSTTQAQQDSGDSYFLYSKLSVDRNR WQQGTTFTCGVMHEALHNHYTQKNVSKNPGK	IgG1 Fc de equino variante aglicosila exemplificador S(63)P
181	GGPSVFLFPPNPKD- TLMITRTEPVTCTVVVDVSQENPDVKFNWYMDGVEVRTA TTRP- KEEQFNSX ₂ YRVVSVLRIQHQDWLSGKEFKCKVNNQALP QPIERTITKTGRSQEPQVYVLAPHPDESKK- SKVSVTCLVKDFYPPEIN- IE- WQSNQGPELETKYSTTQAQQDSGDSYFLYSKLSVDRNR WQQGTTFTCGVMHEALHNHYTQKNVSKNPGK	IgG1 Fc de equino variante aglicosila exemplificador T(64)X ₂ X ₂ = qualquer aminoácido, ex- ceto T ou S
182	GGPSVFIFPPNPKDALMIS- RTPVVTCTVVVNLSDQYQPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFQX ₁ STYRVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVT NVGVPQIPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISESLGK	IgG2 Fc de equino variante aglicosila exemplificador N(62)X ₁ X ₁ = qualquer aminoácido, exceto N
183	GGPSVFIFPPNPKDALMIS- RTPVVTCTVVVNLSDQYQPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFQFNPTYRVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVT NVGVPQIPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISESLGK	IgG2 Fc de equino variante aglicosila exemplificador S(63)P
184	GGPSVFIFPPNPKDALMIS- RTPVVTCTVVVNLSDQYQPDVQFSWYVDNTEVH- SAITKQREAFQFNSX ₂ YRVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSV TNVGVPPQIPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAK- SKVSVTCLVKDFYPPDIS- VEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLS- LETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISESLGK	IgG2 Fc de equino variante aglicosila exemplificador T(64)X ₂ X ₂ = qualquer aminoácido, ex- ceto T ou S

185	GGPSVFIFPPKPKDVLMITRM- PEVTCLVVDVSHDSSDLFTWYVDGTEVKTAKTMP- NEEQN X ₁ STYRVVSVLRIQHQDWLNGKKFKCKVNNQALP APVER- TISKATGQTRVPQVYVLAPHPDELSKNKVSVTCLVKDFY PPDITVEWQSNEHPEPEGKYRTTEAQKSDSGSYFLYSKL TVEKDRWQQGTTFTCVVMHEALHNHVMQKNISKNPGK	IgG3 Fc de equino variante aglicosila exemplificador N(62) _X ₁ X ₁ = qualquer aminoácido, exceto N
186	GGPSVFIFPPKPKDVLMITRM- PEVTCLVVDVSHDSSDLFTWYVDGTEVKTAKTMP- NEEQN P ₁ TYRVVSVLRIQHQDWLNGKKFKCKVNNQAL- PAPVER- TISKATGQTRVPQVYVLAPHPDELSKNKVSVTCLVKDFY PPDITVEWQSNEHPEPEGKYRTTEAQKSDSGSYFLYSKL TVEKDRWQQGTTFTCVVMHEALHNHVMQKNISKNPGK	IgG3 Fc de equino variante aglicosila exemplificador S(63)P
187	GGPSVFIFPPKPKDVLMITRM- PEVTCLVVDVSHDSSDLFTWYVDGTEVKTAKTMP- NEEQNNS X ₂ YRVVSVLRIQHQDWLNGKKFKCKVNNQAL PAPVER- TISKATGQTRVPQVYVLAPHPDELSKNKVSVTCLVKDFY PPDITVEWQSNEHPEPEGKYRTTEAQKSDSGSYFLYSKL TVEKDRWQQGTTFTCVVMHEALHNHVMQKNISKNPGK	IgG3 Fc de equino variante aglicosila exemplificador T(64) _X ₂ X ₂ = qualquer aminoácido, ex- ceto T ou S
188	VGPSVFIFPPKPKDVLMSRTPVTVCVVVDVGH- DFPDVQFNWY- VDGVETHATTETPKQE Q _F X ₁ STYRVVSVLPIQHKDWLSG KEFKCKVNNKALPAPVERTISAP- TGQPREPQVYVLAPHRDELSKNKVSVTCLVKDFYPPDIDI EWKSNGQPEPETKYSTTPAQLSDSGSYFLYSKLTVETN RWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTEKSVSKSPGK	IgG4 Fc de equino variante aglicosila exemplificador N(62) _X ₁ X ₁ = qualquer aminoácido, exceto N
189	VGPSVFIFPPKPKDVLMSRTPVTVCVVVDVGH- DFPDVQFNWY- VDGVETHATTETPKQE Q _F N _P TYRVVSVLPIQHKDWLSGK EFKCKVNNKALPAPVERTISAP- TGQPREPQVYVLAPHRDELSKNKVSVTCLVKDFYPPDIDI EWKSNGQPEPETKYSTTPAQLSDSGSYFLYSKLTVETN RWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTEKSVSKSPGK	IgG4 Fc de equino variante aglicosila exemplificador S(63)P
190	VGPSVFIFPPKPKDVLMSRTPVTVCVVVDVGH- DFPDVQFNWY- VDGVETHATTETPKQE Q _F N _{SX₂YRVVSVLPIQHKDWLSG KEFKCKVNNKALPAPVERTISAP- TGQPREPQVYVLAPHRDELSKNKVSVTCLVKDFYPPDIDI EWKSNGQPEPETKYSTTPAQLSDSGSYFLYSKLTVETN RWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTEKSVSKSPGK}	IgG4 Fc de equino variante aglicosila exemplificador T(64) _X ₂ X ₂ = qualquer aminoácido, ex- ceto T ou S
191	GGPSVFIFPPKPKDVLMSRKPEVTCVVVDLGH- DDPDVQFTWFDGVETHATTETP- KEEQF X ₁ PTYRVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVTSKALP APVERTISKAKGQLRVPQVYVLAPHPDELA- KNTVSVTCLVKDFYPPEIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTPAQ LNSDGSYFLYSKLSVETSRWKQGESFTCGVMHEAVEN- HYTQKNVSHSPGK	IgG5 Fc de equino variante aglicosila exemplificador N(62) _X ₁ X ₁ = qualquer aminoácido, exceto N
192	GGPSVFIFPPKPKDVLMSRKPEVTCVVVDLGH- DDPDVQFTWFDGVETHATTETP- KEEQF N _P TYRVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSV- TSKALPAPVERTISKAKGQLRVPQVYVLAPHPDELA- KNTVSVTCLVKDFYPPEIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTPAQ LNSDGSYFLYSKLSVETSRWKQGESFTCGVMHEAVEN- HYTQKNVSHSPGK	IgG5 Fc de equino variante aglicosila exemplificador S(63)P
193	GGPSVFIFPPKPKDVLMSRKPEVTCVVVDLGH- DDPDVQFTWFDGVETHATTETP- KEEQFNS X ₂ YRVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVTSKALP APVERTISKAKGQLRVPQVYVLAPHPDELA- KNTVSVTCLVKDFYPPEIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTPAQ LNSDGSYFLYSKLSVETSRWKQGESFTCGVMHEAVEN- HYTQKNVSHSPGK	IgG5 Fc de equino variante aglicosila exemplificador T(64) _X ₂ X ₂ = qualquer aminoácido, ex- ceto T ou S
194	GRPSVFIFPPNPKDTLMIS- RTPEVTCVVVDVSDQENPDVKFNWY-	IgG6 Fc de equino variante aglicosila exemplificador

	VDGVEAHTATTKAKE-KQD X ₁ STYRVVSVLPIQHQDWRRGKEFKCKVNNRALPAPVERTITKAKGELQDPQVYILAPHPDEV-TKNTVSVTCLVKDFYPPDIN-VEWQSNEEPEPEVKYSTTPAQLD-GDGSYFLYSKLTVETDRWEQGESFTCVVMHEAIR-HTYRQKSITNFPKG	N(62) X ₁ X ₁ = qualquer aminoácido, exceto N
195	GRPSVFIFPPNPKDTLMIS-RTPEVTCVVVDVSQENPDVKFNWY-VDGVEAHTATTKAKE-KQDN P TYRVVSVLPIQHQDWRRGKEFKCK-VNNRALPAPVERTITKAKGELQDPQVYILAPHPDEV-TKNTVSVTCLVKDFYPPDIN-VEWQSNEEPEPEVKYSTTPAQLD-GDGSYFLYSKLTVETDRWEQGESFTCVVMHEAIR-HTYRQKSITNFPKG	IgG6 Fc de equino variante aglicosila exemplificador S(63)P
196	GRPSVFIFPPNPKDTLMIS-RTPEVTCVVVDVSQENPDVKFNWY-VDGVEAHTATTKAKE-KQDNS X ₂ YRVVSVLPIQHQDWRRGKEFKCKVNNRALPA PVERTITKAKGELQDPQVYILAPHPDEV-TKNTVSVTCLVKDFYPPDIN-VEWQSNEEPEPEVKYSTTPAQLD-GDGSYFLYSKLTVETDRWEQGESFTCVVMHEAIR-HTYRQKSITNFPKG	IgG6 Fc de equino variante aglicosila exemplificador T(64) X ₂ X ₂ = qualquer aminoácido, exceto T ou S
197	VGPSVFIFPPKPKDVLMSRTPTVTCVVVDVGH-DFPDVQFNWY-VDGVETHATTEPKQE Q N X ₁ STYRVVSILAIQHKDWLSGKEFKCKVNNQALPAPVQKTI-SKPTGQPREPQVYVLAPHPDEL S KNKVS T CLVKDFYPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTPAQLD-GDGSYFLYSKLTVETNRWQQGTTFTCAVM-HEALHNHYTEKSVSKSPGK	IgG7 Fc de equino variante aglicosila exemplificador N(62) X ₁ X ₁ = qualquer aminoácido, exceto N
198	VGPSVFIFPPKPKDVLMSRTPTVTCVVVDVGH-DFPDVQFNWYVDGVETHATTEPKQE Q N N P TYRVVSI-LAIQHKDWLSGKEFKCKVNNQALPAPVQKTI-SKPTGQPREPQVYVLAPHPDEL S KNKVS T CLVKDFYPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTPAQLD-GDGSYFLYSKLTVETNRWQQGTTFTCAVM-HEALHNHYTEKSVSKSPGK	IgG7 Fc de equino variante aglicosila exemplificador S(63)P
199	VGPSVFIFPPKPKDVLMSRTPTVTCVVVDVGH-DFPDVQFNWY-VDGVETHATTEPKQE Q NNS X ₂ YRVVSI-LAIQHKDWLSGKEFKCKVNNQALPAPVQKTI-SKPTGQPREPQVYVLAPHPDEL S KNKVS T CLVKDFYPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTPAQLD-GDGSYFLYSKLTVETNRWQQGTTFTCAVM-HEALHNHYTEKSVSKSPGK	IgG7 Fc de equino variante aglicosila exemplificador T(64) X ₂ X ₂ = qualquer aminoácido, exceto T ou S

[00142] DESCRIÇÃO DAS MODALIDADES

[00143] Polipeptídeos de Fc de IgG variante a partir de animais de companhia, tais como caninos, equinos e felinos, são descritos. Em algumas modalidades, os polipeptídeos de Fc de IgG variante têm ligação à proteína A aumentada, ligação a C1q reduzida, ligação a CD16 reduzida, estabilidade aumentada, produção recombinante aumentada, formação de dissulfeto de dobradiça aumentada e/ou

formação de polipeptídeos heterodiméricos. Em algumas modalidades, os anticorpos, fragmentos de anticorpo ou proteínas de fusão compreendem um polipeptídeo Fc de IgG variante. Os métodos de produção ou purificação de polipeptídeos de Fc de IgG variante e métodos de administração de polipeptídeos de Fc de IgG variante aos animais de companhia também estão providos no ensaio.

[00144] Também são providas várias modalidades em relação aos polipeptídeos contíguos e polipeptídeos heterodiméricos compreendendo um ou mais polipeptídeo(s) de GLP1 variantes tendo meia vida no soro melhorada. Em algumas modalidades, os polipeptídeos contíguos ou polipeptídeos heterodiméricos compreendem um polipeptídeo de GLP1 e um polipeptídeo de glucagon como um agonista receptor de GLP1 e receptor de glucagon duplo. Em algumas modalidades, os referidos polipeptídeos podem ser usados para tratar, por exemplo, diabetes, obesidade, ou indicações relacionadas, em animais de companhia, tais como caninos, felinos e equinos.

[00145] Para a conveniência do leitor, as definições que seguem dos termos usados no presente documento são providas.

[00146] Conforme usado no presente documento, os termos numéricos tais como K_D são calculados com base nas medições científicas, e assim, estão sujeitos a erro de medição adequado. Em alguns casos, um termo numérico pode incluir valores numéricos que são arredondados para o número significativo mais próximo.

[00147] Conforme usado no presente documento, "um" ou "uma" significa "pelo menos um" ou "um ou mais" a menos que especificado de outra forma. Conforme usado no presente documento, o termo "ou" significa "e/ou" a menos que especificado de outra forma. No contexto de uma reivindicação múltipla dependente, o uso de "ou" quando se refere de volta a outras reivindicações se refere àquelas reivindicações apenas na alternativa.

[00148] Polipeptídeos Fc de IgG variante exemplificadores

[00149] Novos polipeptídeos Fc de IgG variante são providos, por exemplo, polipeptídeos Fc de IgG variante para ligação à proteína A aumentada, para ligação a C1q reduzida, para ligação a CD16 reduzida, para estabilidade aumentada, para produção recombinante aumentada, para formação de dissulfeto de dobradiça aumentada e/ou para formação do ensaio de proteínas heterodiméricas.

[00150] "Sequência de aminoácido" significa uma sequência de resíduos de aminoácido em um peptídeo ou proteína. Os termos "polipeptídeo" e "proteína" são usados de forma intercambiável para se referir a um polímero de resíduos de aminoácido, e não estão limitados a um comprimento mínimo. Os referidos polímeros de resíduos de aminoácido podem conter resíduos de aminoácido naturais ou não naturais, e incluir, porém sem se limitar a, peptídeos, oligopeptídeos, dímeros, trímeros e multímeros de resíduos de aminoácido. Ambas as proteínas e fragmentos de comprimento total dos mesmos estão abrangidos pela definição. Os termos também incluem modificações de pós-expressão do polipeptídeo, por exemplo, glicosilação, sialilação, acetilação, fosforilação e similares. Além disso, para as finalidades da presente divulgação, um "polipeptídeo" se refere a uma proteína que inclui modificações, tais como deleções, adições e substituições (geralmente conservadores na natureza), à sequência nativa, à medida que a proteína mantenha a atividade desejada. Essas modificações podem ser deliberadas, através de mutagênese de sítio-direcionado, ou podem ser acidentais, tais como através de mutações de hospedeiros que produzem as proteínas ou erros devido à amplificação em PCR.

[00151] Um "fragmento cristalizável de polipeptídeo" ou "polipeptídeo Fc" é a porção de uma molécula de anticorpo que interage com moléculas efetoras e células. Ele compreende as porções C-terminais

das cadeias pesadas da imunoglobulina. Conforme usado no presente documento, um polipeptídeo Fc inclui fragmentos do domínio de Fc tendo uma ou mais atividades biológicas de um polipeptídeo Fc inteiro. Em algumas modalidades, uma atividade biológica de um polipeptídeo Fc é a capacidade de ligar FcRn. Em algumas modalidades, uma atividade biológica de um polipeptídeo Fc é a capacidade de ligar C1q. Em algumas modalidades, uma atividade biológica de um polipeptídeo Fc é a capacidade de ligar CD16. Em algumas modalidades, uma atividade biológica de um polipeptídeo Fc é a capacidade de ligar a proteína A. Uma "função efetora" do polipeptídeo Fc é uma ação ou atividade realizada no todo ou em parte por qualquer anticorpo em resposta a um estímulo e pode incluir a fixação de complemento e/ou indução ADCC (citotoxicidade celular dependente de anticorpo).

[00152] "IgX Fc" se refere a um polipeptídeo Fc derivado de um isotipo de anticorpo específico (por exemplo, IgG, IgA, IgD, IgE, IgM, etc.), onde "X" denota o isotipo de anticorpo. Sendo assim, "IgG Fc" denota que o polipeptídeo Fc é derivado de uma cadeia γ , "IgA Fc" denota que o polipeptídeo Fc é derivado de uma cadeia α , "IgD Fc" denota que o polipeptídeo Fc é derivado de uma cadeia δ , "IgE Fc" denota que o polipeptídeo Fc é derivado de uma cadeia ϵ , "IgM Fc" denota que o polipeptídeo Fc é derivado de uma cadeia μ , etc. Em algumas modalidades, o polipeptídeo Fc de IgG compreende a dobradiça, CH2 e CH3, porém não compreende CH1 ou CL. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IgG Fc compreende CH2 e CH3, porém não compreende CH1, a dobradiça ou CL. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de IgG Fc compreende CH1, dobradiça, CH2, CH3, com ou sem CL. "IgX-N Fc" ou "IgGXN Fc" denota que o polipeptídeo Fc é derivado de uma subclasse específica de isotipo de anticorpo (tal como subclasse de IgG de canino IgG-A, IgG-B, IgG-C ou IgG-D; subclasse de IgG de felino IgG1a, IgG1b ou IgG2; ou subclasse de

IgG de equino IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 ou IgG7, etc.), onde "N" denota a subclasse.

[00153] "Dobradiça" refere-se a qualquer porção de um polipeptídeo Fc ou polipeptídeo Fc variante que é rico em prolina e compreende pelo menos um resíduo de cisteína localizado entre CH1 e CH2 de uma região constante de cadeia pesada de comprimento total.

[00154] Em algumas modalidades, uma dobradiça é capaz de formar uma ligação dissulfeto dentro da mesma região de dobradiça, dentro do mesmo polipeptídeo de Fc, com uma região de dobradiça de um polipeptídeo Fc separado, ou com um polipeptídeo Fc separado. Em algumas modalidades, uma dobradiça compreende pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos seis, pelo menos sete, pelo menos oito, pelo menos nove, ou pelo menos dez resíduos de prolina.

[00155] O termo "espécie de animal de companhia" se refere a um animal adequado para ser companhia aos humanos. Em algumas modalidades, uma espécie de animal de companhia é um canino (ou cão), um felino (ou gato), ou um equino (ou cavalo). Em algumas modalidades, uma espécie de animal de companhia é um mamífero pequeno, tal como um canino, felino, cão, gato, coelho, ferret, porquinho da índia, roedor, etc. Em algumas modalidades, uma espécie de animal de companhia é um animal de fazenda, tal como um cavalo, vaca, porco, etc.

[00156] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IgX Fc ou um polipeptídeo de IgX-N Fc é derivado de um animal de companhia, tal como um cão, um gato ou um cavalo. Em algumas modalidades, os polipeptídeos de IgG Fc são isolados a partir de cadeias pesadas γ de canino, tais como IgG-A, IgG-B, IgG-C ou IgG-D. Em alguns casos, os polipeptídeos de IgG Fc são isolados a partir de cadeias pesadas γ de felinos, tais como IgG1a, IgG1b ou IgG2. Em outros casos, os polipep-

tídeos de IgG Fc são isolados a partir de cadeias pesadas γ de equinos, tais como IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 ou IgG7.

[00157] Os termos "IgX Fc" e "polipeptídeo de IgX Fc" incluem polipeptídeos de IgX Fc do tipo selvagem e polipeptídeos de IgX Fc variantes, a menos que indicados de outra forma.

[00158] "Tipo selvagem" se refere a uma versão não mutada de um polipeptídeo que ocorre na natureza ou um fragmento do mesmo. Um polipeptídeo do tipo selvagem pode ser produzido de forma recombinante.

[00159] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem compreende a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118.

[00160] Uma "variante" é um polipeptídeo que difere de um polipeptídeo de referência em substituições, deleções e/ou adições de aminoácido não nativas únicas ou múltiplas. Em algumas modalidades, uma variante retém pelo menos uma atividade biológica do polipeptídeo de referência. Em algumas modalidades, uma variante (por exemplo, um IgG-A Fc de canino variante, um IgG-C Fc de canino variante, um IgG-D Fc de canino variante, um IgG2 Fc de equino variante, IgG5 Fc de equino variante ou IgG6 Fc de equino variante) tem uma atividade em que o polipeptídeo de referência substancialmente falta. Por exemplo, em algumas modalidades, um IgG-A Fc de canino variante, um IgG-C Fc de canino variante, um IgG-D Fc de canino variante, um IgG2 Fc de equino variante, IgG5 Fc de equino variante ou IgG6 Fc de equino variante liga a proteína A.

[00161] Conforme usado no presente documento, "percentual (%)"

de aminoácido de identidade sequencial" e "homologia" com relação a uma molécula de ácido nucleico ou sequência de polipeptídeo são definidos como a porcentagem de nucleotídeo ou resíduos de aminoácido em uma sequência de referência que são idênticas com o nucleotídeo ou resíduos de aminoácido na molécula de ácido nucleico ou sequência de polipeptídeo específica, depois de alinhar as sequências e introduzir gaps, caso necessário para alcançar o máximo percentual de identidade sequencial, e não considerar quaisquer substituições conservadoras como parte da identidade sequencial. O alinhamento para finalidades de determinação do percentual de identidade sequencial pode ser alcançado de várias formas que estão dentro do conhecimento na técnica, por exemplo, usando software de computador disponível publicamente tal como BLAST, BLAST-2, ALIGN ou MEGALINE™ (DNASTAR). Aqueles versados na técnica podem determinar parâmetros apropriados para medir o alinhamento, incluindo qualquer algoritmo necessário para alcançar o alinhamento máximo sobre o comprimento total das sequências sendo comparadas.

[00162] Em algumas modalidades, uma variante tem pelo menos cerca de 50% de identidade sequencial com a molécula de ácido nucleico ou polipeptídeo de referência depois do alinhamento das sequências e introdução de gaps, caso necessário, para alcançar o percentual máximo de identidade sequencial, e não considerando qualquer substituição conservadora como parte da identidade sequencial. As referidas variantes incluem, por exemplo, polipeptídeos em que um ou mais resíduos de aminoácido são adicionados, deletados, no N- ou C-terminal do polipeptídeo. Em algumas modalidades, uma variante tem pelo menos cerca de 50% de identidade sequencial, pelo menos cerca de 60% de identidade sequencial, pelo menos cerca de 65% de identidade sequencial, pelo menos cerca de 70% de identidade sequencial, pelo menos cerca de 75% de identidade sequencial,

pelo menos cerca de 80% de identidade sequencial, pelo menos cerca de 85% de identidade sequencial, pelo menos cerca de 90% de identidade sequencial, pelo menos cerca de 95% de identidade sequencial, pelo menos cerca de 97% de identidade sequencial, pelo menos cerca de 98% de identidade sequencial, ou pelo menos cerca de 99% de identidade sequencial com a sequência do ácido nucleico ou polipeptídeo de referência.

[00163] Uma "mutação pontual" é uma mutação que envolve um único resíduo de aminoácido. A mutação pode ser a perda de um aminoácido, substituição de um resíduo de aminoácido por um outro, ou a inserção de um resíduo de aminoácido adicional.

[00164] Uma "substituição de aminoácido" se refere à substituição de um aminoácido em um polipeptídeo com um outro aminoácido. Em algumas modalidades, uma substituição de aminoácido é uma substituição conservadora. As substituições de aminoácido conservadoras exemplificadoras não limitantes são mostradas na Tabela 2. As substituições de aminoácido podem ser introduzidas em uma molécula de interesse e os produtos rastreados para uma atividade desejada, por exemplo, ligação ao antígeno retida/melhorada, imunogenicidade reduzida, ou ADCC ou CDC melhorada ou farmacocinética aumentada.

Tabela 2.

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

Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val; Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleucina

[00165] Os aminoácidos podem ser agrupados de acordo com propriedades de cadeia lateral comuns:

- (1) hidrofóbicas: Norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) hidrofílicas neutras: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (3) acídicas: Asp, Glu;
- (4) básicas: His, Lys, Arg;
- (5) resíduos que influenciam a orientação da cadeia: Gly,

Pro;

- (6) aromáticas: Trp, Tyr, Phe.

[00166] As substituições não conservadoras implicam trocar um membro de uma dessas classes com uma outra classe.

[00167] Um "Fc de IgG variante" conforme usado no presente documento é um polipeptídeo Fc de IgG que difere de um polipeptídeo Fc de IgG em únicas ou múltiplas substituições, deleções e/ou adições de aminoácido e substancialmente retém pelo menos uma atividade biológica do polipeptídeo Fc de IgG de referência.

[00168] Um "derivado de aminoácido", conforme usado no presente documento, refere-se a qualquer aminoácido, aminoácido modificado, e/ou análogo de aminoácido, que não é um dos 20 aminoácidos naturais comuns encontrados em humanos. Os derivados de aminoácido exemplificadores incluem aminoácidos naturais não encontrados em humanos (por exemplo, seleno cisteína e pirrolisina, que podem ser encontrados em alguns microorganismos) e aminoácidos não naturais. Os derivados de aminoácido exemplificadores, incluem, porém não se limitam a, derivados de aminoácido comercialmente disponíveis através dos fabricantes de produtos químicos (por exemplo, sigmaal-

drich.com/chemistry/chemistry-products.html?TablePage=16274965, acessado em 06 de maio de 2017, o qual é incorporado no presente documento a título de referência). Um ou mais derivados de aminoácido podem ser incorporados em um polipeptídeo em um local específico usando um sistema de tradução que utiliza células hospedeiras, sintetases ortogonais aminoacil-tRNA derivadas de sintetases eubacterianas, tRNAs ortogonais e um derivado de aminoácido. Para descrições adicionais, vide, por exemplo, Patente Norte-americana No. 9,624,485.

[00169] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG compreende uma substituição de aminoácido com um derivado de aminoácido. Em algumas modalidades, o derivado de aminoácido é um derivado de alanina, um derivado de cisteína, um derivado de ácido aspártico, um derivado de ácido glutâmico, um derivado de fenilalanina, um derivado de glicina, um derivado de histidina, um derivado de isoleucina, um derivado de lisina, um derivado de leucina, um derivado de metionina, um derivado de asparagina, um derivado de prolina, um derivado de glutamina, um derivado de arginina, um derivado de serina, um derivado de treonina, um derivado de valina, um derivado de triptofano ou um derivado de tirosina.

[00170] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende um polipeptídeo Fc de IgG variante de uma espécie de animal de companhia. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende um polipeptídeo Fc de IgG canino variante, um polipeptídeo Fc de IgG equino variante.

Polipeptídeos Fc de IgG variantes exemplificadores com ligação à proteína A modificada

[00171] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação à proteína modificada. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação

aumentada à proteína A. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante pode ser purificado usando cromatografia em coluna da proteína A.

[00172] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 21, posição 23, posição 25, posição 80, posição 205, e/ou posição 207 da SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 21, posição 23, e/ou posição 24 da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 21, posição 23, posição 25, posição 80, e/ou posição 207 da SEQ ID NO: 4.

[00173] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 15, e/ou posição 203 da SEQ ID NO: 64. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 199 e/ou posição 200 da SEQ ID NO: 67. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 199, posição 200, posição 201, e/ou 202 da SEQ ID NO: 68.

[00174] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 21, posição 23, posição 25, posição 80, posição 205, e/ou posição 207 da SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 21, posição 23, e/ou posição 24 da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 21, posição 23, posição 25, posição 80,

e/ou posição 207 da SEQ ID NO: 3.

[00175] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 15 e/ou posição 203 da SEQ ID NO: 64. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 199 e/ou posição 200 da SEQ ID NO: 67. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 199, posição 200, posição 201, e/ou posição 202 da SEQ ID NO: 68.

[00176] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma treonina em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma treonina em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 24 da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma treonina em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 4.

[00177] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG vari-

ante compreende uma treonina ou uma valina em uma posição correspondendo à posição 15 da SEQ ID NO: 64, e/ou uma tirosina ou uma valina em uma posição correspondendo à posição 203 da SEQ ID NO: 64. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma leucina em uma posição correspondendo à posição 199 da SEQ ID NO: 67, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 200 da SEQ ID NO: 67. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 199 da SEQ ID NO: 68, uma histidina em uma posição correspondendo à posição 200 da SEQ ID NO: 68, uma asparagina em uma posição correspondendo à posição 201 da SEQ ID NO: 68, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 202 da SEQ ID NO: 68.

[00178] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma treonina na posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma leucina na posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma alanina na posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma glicina na posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma alanina na posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma histidina na posição 207 da SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma treonina na posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma leucina na posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma isoleucina na posição 24 da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma treonina em uma posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma leucina na posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma alanina na posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma glicina na posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma histidina na posição 207 da SEQ ID NO: 4.

[00179] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma treonina ou uma valina na posição 15 da SEQ ID NO: 64, e/ou uma tirosina ou uma valina na posição 203 da SEQ ID

NO: 64. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma leucina na posição 199 da SEQ ID NO: 67, e/ou uma histidina na posição 200 da SEQ ID NO: 67. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma isoleucina na posição 199 da SEQ ID NO: 68, uma histidina na posição 200 da SEQ ID NO: 68, uma asparagina na posição 201 da SEQ ID NO: 68, e/ou uma histidina na posição 202 da SEQ ID NO: 68.

[00180] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, ou SEQ ID NO: 84. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 75, ou SEQ ID NO: 76.

Polipectídeos Fc de IgG variantes exemplificadores com ligação a CD16 modificada

[00181] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação a CD16 modificada. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação a CD16 reduzida. Em algumas modalidades, um Fc de IgG variante pode ter uma resposta imune ADCC reduzida.

[00182] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 5, posição 38, posição 39, posição 97, e/ou posição 98 da SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 5, posição 38, posição 39, posição 97, e/ou posição 98 da SEQ ID NO: 3.

[00183] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 5, posição 38, posição 39, posição 97, e/ou posição 98 da SEQ ID NO: 2. Em

algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 5, posição 38, posição 39, posição 97, e/ou posição 98 da SEQ ID NO: 3.

[00184] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma prolina em uma posição correspondendo à posição 5, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 38, uma arginina em uma posição correspondendo à posição 39, uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 97, e/ou uma glicina em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma prolina em uma posição correspondendo à posição 5, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 38, uma arginina em uma posição correspondendo à posição 39, uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 97, e/ou uma glicina em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 3.

[00185] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma prolina na posição 5, uma glicina na posição 38, uma arginina na posição 39, uma isoleucina na posição 97, e/ou uma glicina na posição 98 da SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma prolina na posição 5, uma glicina na posição 38, uma arginina na posição 39, uma isoleucina na posição 97, e/ou uma glicina na posição 98 da SEQ ID NO: 3.

[00186] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID N: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, ou SEQ ID NO: 157.

Polipeptídeos Fc de IgG variantes exemplificadores com ligação a C1q modificada

[00187] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação a C1q modificada. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação a C1q reduzida. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante pode ter fixação de complemento reduzida. Em algumas modalidades, um Fc de IgG variante pode ter uma resposta imune mediada por complemento reduzida.

[00188] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 93 da SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 93 da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 87 da SEQ ID NO: 63. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 87 da SEQ ID NO: 65. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 87 da SEQ ID NO: 66. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 198 da SEQ ID NO: 80. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 198 da SEQ ID NO: 81.

[00189] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 93 da SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG

variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 93 da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 87 da SEQ ID NO: 63. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 87 da SEQ ID NO: 65. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende ou uma substituição de aminoácido na posição 87 da SEQ ID NO: 66. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 198 da SEQ ID NO: 80. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 198 da SEQ ID NO: 81.

[00190] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma arginina em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma arginina em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 63. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de serina em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 65. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 66. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma alanina em uma posição correspondendo à posição 198 da SEQ ID NO: 80. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma alanina em uma posição correspondendo à posição 198 da SEQ ID NO: 81.

[00191] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG vari-

ante compreende uma arginina na posição 93 da SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 93 da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina na posição 87 da SEQ ID NO: 63. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina na posição 87 da SEQ ID NO: 65. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina na posição 87 da SEQ ID NO: 66. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma alanina na posição 198 da SEQ ID NO: 80. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma alanina na posição 198 da SEQ ID NO: 81.

[00192] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, ou SEQ ID NO: 84. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, ou SEQ ID NO: 77. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 82 ou SEQ ID NO: 83.

Polipeptídeos Fc de IgG variantes exemplificadores com uma ligação dissulfeto intercadeia modificada

[00193] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG de felino variante tem pelo menos uma ligação dissulfeto intercadeia adicional relativa ao polipeptídeo Fc de IgG de felino do tipo selvagem. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG de felino variante tem pelo menos uma ligação dissulfeto intercadeia adicional na região de dobradiça. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG de IgG2 de felino variante com pelo menos uma ligação dissulfeto intercadeia adicional tem estabilidade intercadeia aumentada relativa

ao polipeptídeo Fc de IgG de felino do tipo selvagem. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de IgG variante tem pelo menos uma modificação de aminoácido a uma região dobradiça relativa a um polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem. Em algumas modalidades, o polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem é um polipeptídeo Fc de IgG de felino ou equino do tipo selvagem. Em algumas modalidades, o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma região de dobradiça ou uma porção de uma região de dobradiça a partir de um polipeptídeo Fc de IgG de um isótipo diferente. Em algumas modalidades, o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma região de dobradiça a partir de um polipeptídeo Fc de IgG de IgG-1a de felino do tipo selvagem, de um polipeptídeo Fc de IgG de IgG-1b de felino do tipo selvagem ou de um polipeptídeo Fc de IgG de IgG1 de equino do tipo selvagem. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG de IgG2 variante tem produção recombinante aumentada e/ou formação de dissulfeto de dobradiça aumentada relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem. Em algumas modalidades, a produção de recombinante aumentada e/ou formação de dissulfeto de dobradiça aumentada pode ser determinada pela análise SDS-PAGE sob condições de redução e/ou não redução.

[00194] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma cisteína em uma posição correspondendo à posição 8, posição 9, posição 10, posição 11, posição 12, posição 13, posição 14, posição 15, ou posição 16 da SEQ ID NO: 16. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma cisteína na posição 8, posição 9, posição 10, posição 11, posição 12, posição 13, posição 14, posição 15, ou posição 16 da SEQ ID NO: 16. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende a SEQ ID NO: 17.

[00195] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG vari-

ante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 16 da SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 117, ou SEQ ID NO: 118. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 3 e/ou em uma posição correspondendo à posição 20 da SEQ ID NO: 129.

[00196] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 16 da SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 117, ou SEQ ID NO: 118. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 3 e/ou em uma posição correspondendo à posição 20 da SEQ ID NO: 129.

[00197] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma prolina em uma posição correspondendo à posição 16 da SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 117, ou SEQ ID NO: 118. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina em uma posição correspondendo à posição 3 e/ou uma prolina em uma posição correspondendo à posição 20 da SEQ ID NO: 129.

[00198] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma prolina na posição 16 da SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 117, ou SEQ ID NO: 118. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina na posição 3 e/ou uma prolina na posição 20 da SEQ ID NO: 129.

[00199] Em algumas modalidades, o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 125 ou SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129,

SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID N: 134, SEQ ID NO: 135.

Polipectídeos Fc de IgG variantes exemplificadores para polipeptídeos heterodiméricos

[00200] Em certas modalidades, um polipeptídeo heterodimérico provido no presente documento é um anticorpo biespecífico. Um anticorpo biespecífico tem uma especificidade de ligação por dois epítopos diferentes ou moléculas alvo. Em algumas modalidades, um anticorpo biespecífico se liga a dois epítopos diferentes da mesma molécula alvo. Os anticorpos biespecíficos podem ser anticorpos de comprimento total ou fragmentos de anticorpos.

[00201] Em algumas modalidades, o polipeptídeo heterodimérico compreende um primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante compreendendo uma mutação "knob" e um segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreendendo uma mutação "hole". As mutações knob e hole exemplificadoras não limitantes são descritas, por exemplo, em Merchant, A. M. *et al.* An efficient route to human bispecific IgG. *Nat Biotechnol*, 16(7):677-81 (1998).

[00202] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG de felino variante ou canino variante compreende uma mutação knob. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 138 da SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 137 da SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 137 da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 138 da SEQ ID NO: 4. Em algumas

modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende um triptofano em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 117, ou SEQ ID NO: 118.

[00203] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma tirosina ou um triptofano na posição 138 da SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma tirosina ou um triptofano na posição 137 da SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma tirosina ou um triptofano na posição 137 da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma tirosina ou um triptofano na posição 138 da SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende um triptofano na posição 154 da SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 117, ou SEQ ID NO: 118.

[00204] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreendendo uma mutação knob compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, ou SEQ ID NO: 123.

[00205] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG canino variante ou felino variante compreende uma mutação hole. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina em uma posição correspondendo à posição 138, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 140, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 181 da SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina em uma posição correspondendo à posição 137,

uma alanina em uma posição correspondendo à posição 139, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 180 da SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina em uma posição correspondendo à posição 137, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 139, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 180 da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina em uma posição correspondendo à posição 138, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 140, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 181 da SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina em uma posição correspondendo à posição 154, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 156, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 197 da SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 117, ou SEQ ID NO: 118.

[00206] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina na posição 138, uma alanina na posição 140, e/ou uma treonina na posição 181 da SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina na posição 137, uma alanina na posição 139, e/ou uma treonina na posição 181 da SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina na posição 137, uma alanina na posição 139, e/ou uma treonina na posição 181 da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina na posição 138, uma alanina na posição 140, e/ou uma treonina na posição 181 da SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina na posição 154, uma alanina na posição 156, e/ou uma treonina na posição 197 da SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 80, SEQ ID

NO: 81, SEQ ID NO: 117, ou SEQ ID NO: 118.

[00207] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreendendo uma mutação hole compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, ou SEQ ID NO: 124.

[00208] Em algumas modalidades, um polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo de GLP1 e um polipeptídeo Fc de IgG canino ou felino variante compreendendo uma mutação knob. Em algumas modalidades, um polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo de glucagon e um polipeptídeo Fc de IgG canino ou felino variante compreendendo uma mutação knob. Em algumas modalidades, um polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo de GLP1 e um polipeptídeo Fc de IgG canino ou felino variante compreendendo uma mutação hole. Em algumas modalidades, um polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo de glucagon e um polipeptídeo Fc de IgG canino ou felino variante compreendendo uma mutação hole.

[00209] Em algumas modalidades, o polipeptídeo heterodimérico compreende um primeiro polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo de GLP1 e um polipeptídeo Fc de IgG canino ou felino variante compreendendo uma mutação knob, e um segundo polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo de glucagon e um polipeptídeo Fc de IgG canino ou felino variante compreendendo uma mutação hole. Em algumas modalidades, o polipeptídeo heterodimérico compreende um primeiro polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo de glucagon e um polipeptídeo Fc de IgG canino ou felino variante compreendendo uma mutação knob, e um segundo polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo de GLP1 and um polipeptídeo Fc de IgG canino ou felino variante compreendendo uma mutação hole.

Polipeptídeos de glucagon e polipeptídeos GLP1 exemplificados

[00210] "GLP1" ou um "polipeptídeo GLP1", conforme usado no presente documento, é um polipeptídeo compreendendo a totalidade ou um fragmento de peptídeo-1 do tipo glucagon que se liga a um receptor de peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP1R).

[00211] Por exemplo, "GLP1" se refere a um polipeptídeo de GLP1 a partir de qualquer fonte vertebrada, incluindo mamíferos tais como primatas (por exemplo, humanos e macacos cinomolgos), roedores (por exemplo, camundongos e ratos), e animais de companhia (por exemplo, cães, gatos e equinos), a menos que indicado de outra forma. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de GLP1 é um polipeptídeo de GLP1 do tipo selvagem, tal como GLP1 (7-37) (SEQ ID N: 85). Em algumas modalidades, um polipeptídeo de GLP1 é um polipeptídeo de GLP1 variante, tal como GLP1 (7-36) (SEQ ID NO: 98), GLP1 (7-35) (SEQ ID NO: 99), GLP1-S8 (7-35) (SEQ ID NO: 86) ou GLP1-G8 (7-35) (SEQ ID NO: 87). Em algumas modalidades, GLP1 compreende a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 20.

[00212] "GLP1R," conforme usado no presente documento, é um polipeptídeo compreendendo a totalidade ou um fragmento de um receptor de peptídeo-1 do tipo glucagon que é capaz de se ligar a um GLP1 do tipo selvagem.

[00213] Por exemplo, "GLP1R" se refere a um polipeptídeo de GLP1R a partir de qualquer fonte vertebrada, incluindo mamíferos tais como primatas (por exemplo, humanos e macacos cinomolgos), roedores (por exemplo, camundongos e ratos), e animais de companhia (por exemplo, cães, gatos e equinos), a menos que indicado de outra forma. Em algumas modalidades, GLP1R é um fragmento de domínio extracelular que liga um polipeptídeo de GLP1 do tipo selvagem. Em algumas modalidades, um GLP1R de felino compreende a sequência

de aminoácido da SEQ ID NO: 49. Em algumas modalidades, um GLP1R de felino compreende a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 48.

[00214] Um "domínio extracelular" ("ECD") é a porção de um polipeptídeo que se estende além do domínio de transmembrana no espaço extracelular. O termo "domínio extracelular", conforme usado no presente documento, pode compreender um domínio extracelular completo ou pode compreender um domínio extracelular truncado com falta de um ou mais aminoácidos, que se liga ao seu ligante. A composição do domínio extracelular pode depender do algoritmo usado para determinar quais aminoácidos estão na membrana. Diferentes algoritmos podem prever, e diferentes sistemas podem expressar, diferentes domínios extracelulares para uma dada proteína.

[00215] "Glucagon" ou um "polipeptídeo de glucagon", conforme usado no presente documento, é um polipeptídeo compreendendo a totalidade ou um fragmento de glucagon que se liga a um receptor de glucagon.

[00216] Por exemplo, "glucagon" se refere a um polipeptídeo de glucagon a partir de qualquer fonte vertebrada, incluindo mamíferos tais como primatas (por exemplo, humanos e macacos cinomolgos), roedores (por exemplo, camundongos e ratos), e animais de companhia (por exemplo, cães, gatos e equinos), a menos que indicado de outra forma. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de glucagon é um polipeptídeo de glucagon do tipo selvagem, tal como SEQ ID NO: 21.

Polipeptídeos de Fc de IgG variantes e moléculas de fusão exemplificadores

[00217] Os polipeptídeos e outras moléculas podem compreender um polipeptídeo Fc de IgG variante. Em algumas modalidades, uma molécula de fusão compreende um polipeptídeo Fc de IgG variante, tal

como os polipeptídeos de Fc de IgG variantes descritos no presente documento. Em algumas modalidades, um anticorpo ou fragmento de anticorpo compreende um polipeptídeo Fc de IgG variante, tal como os polipeptídeos de Fc de IgG variantes descritos no presente documento.

[00218] Uma "molécula de fusão", conforme usada no presente documento, se refere a uma molécula compreendendo um ou mais "parceiros de fusão". Em algumas modalidades, os parceiros de fusão são covalentemente ligados ("fundidos"). Se dois parceiros de fusão forem ambos polipeptídeos, os polipeptídeos do parceiro de fusão podem ser parte de uma sequência de aminoácido contígua (por exemplo, um polipeptídeo contíguo). Um primeiro polipeptídeo do parceiro de fusão pode ser ligado a qualquer N-terminal ou C-terminal de um segundo parceiro de fusão. Em algumas modalidades, os parceiros de fusão são traduzidos como um polipeptídeo único a partir de uma sequência codificadora que codifica ambos parceiros de fusão. Os parceiros de fusão podem ser covalentemente ligados através de outros meios, tais como, por exemplo, uma ligação química diferente de uma ligação peptídica. Muitos métodos conhecidos de ligação covalente de polipeptídeos a outras moléculas (por exemplo, parceiros de fusão) podem ser usados. Em outras modalidades, os parceiros de fusão são fundidos através de um "ligante", que é compreendido de pelo menos um aminoácido ou porção química. Em algumas modalidades, os parceiros de fusão são ligados de forma não covalente. Em algumas das referidas modalidades, eles podem ser ligados, por exemplo, usando pares de ligação. Os pares de ligação exemplificadores incluem, porém não se limitam a, biotina e avidina ou estreptavidina, um anticorpo e seu antígeno, etc.

[00219] Em algumas modalidades, os parceiros de fusão incluem um polipeptídeo Fc de IgG e pelo menos um polipeptídeo de GLP1.

Em algumas modalidades, os parceiros de fusão incluem um polipeptídeo Fc de IgG de IgG, um polipeptídeo de GLP1 e um polipeptídeo de glucagon. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de GLP1 pode ser ligado a qualquer N-terminal ou C-terminal de um polipeptídeo Fc de IgG de IgG. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de glucagon pode ser ligado a qualquer N-terminal ou C-terminal de um polipeptídeo Fc de IgG de IgG.

[00220] O termo "polipeptídeo contíguo" no presente documento é usado para significar uma sequência não interrupta de aminoácidos. Um polipeptídeo contíguo é tipicamente traduzido a partir de uma sequência de DNA contígua única. Ela pode ser feita através de engenharia genética, por exemplo, pela remoção do códon de parada da sequência de DNA da primeira proteína, depois da anexação da sequência de DNA da segunda proteína em estrutura, de modo que a sequência de DNA seja expressada como uma proteína única. Tipicamente, isto é conseguido através da clonagem de um cDNA em um vetor de expressão em estrutura com um gene existente.

[00221] Um "ligante" se refere a um ou mais resíduos de aminoácido que conectar um primeiro polipeptídeo com um segundo polipeptídeo.

[00222] Em algumas modalidades, o ligante é um ligante flexível, não estrutural. Em algumas modalidades, o ligante é um ligante rico em glicina, rico em serina, ou rico em glicina e serina. Em algumas modalidades, um ligante compreende 100%, pelo menos 95%, pelo menos 90%, ou pelo menos 85% resíduos de aminoácido serina e/ou glicina.

[00223] Uma "extensão" conforme usada no presente documento se refere a um ou mais resíduos de aminoácido que são conectados a um polipeptídeo em seu C-terminal ou em seu N-terminal.

[00224] Em algumas modalidades, uma extensão é flexível. Em al-

gumas modalidades, a extensão adiciona flexibilidade ao polipeptídeo sem interferir com a atividade biológica do polipeptídeo. Em algumas modalidades, a extensão aumenta a solubilidade do polipeptídeo. Em algumas modalidades, a extensão compreende um ou mais resíduos de glicina. Em algumas modalidades, a extensão compreende um resíduo de glicina (SEQ ID NO: 88), dois resíduos de glicina (SEQ ID NO: 89), três resíduos de glicina (SEQ ID NO: 90), quatro resíduos de glicina (SEQ ID NO: 91), cinco resíduos de glicina (SEQ ID NO: 92), seis resíduos de glicina (SEQ ID NO: 93), sete resíduos de glicina (SEQ ID NO: 94), oito resíduos de glicina (SEQ ID NO: 95), ou mais resíduos de glicina.

[00225] Em algumas modalidades, o polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo Fc de IgG compreendendo uma sequência de aminoácido de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 100, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 167, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198 ou 199 e um polipeptídeo de GLP1 compreendendo uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 85. Em algumas modalidades, o polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo Fc de IgG compreendendo uma sequência de aminoácido de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 100, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123,

124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 167, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198 ou 199 e um polipeptídeo de GLP1 compreendendo uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 86. Em algumas modalidades, o polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo Fc de IgG compreendendo uma sequência de aminoácido de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 100, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 167, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, ou 199 e um polipeptídeo de GLP1 compreendendo uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 87. Em algumas modalidades, o polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo Fc de IgG compreendendo uma sequência de aminoácido de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 100, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 167, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185,

186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198 ou 199 e um polipeptídeo de GLP1 compreendendo uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 98. Em algumas modalidades, o polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo Fc de IgG compreendendo uma sequência de aminoácido de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 100, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 167, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198 ou 199 e um polipeptídeo de GLP1 compreendendo uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 99.

[00226] Em algumas modalidades, o polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo Fc de IgG compreendendo uma sequência de aminoácido de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 100, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 167, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198 ou 199 e um polipeptídeo de glucagon compreendendo uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 21.

[00227] Em algumas modalidades, um polipeptídeo contíguo com-

preende um primeiro polipeptídeo de GLP1 (GLP1A), um primeiro ligante (L1), um polipeptídeo Fc de IgG de uma espécie de animal de companhia, opcionalmente um segundo ligante (L2), e opcionalmente um segundo polipeptídeo de GLP1 (GLP1B). Em algumas modalidades, o polipeptídeo contíguo compreende:

Fórmula (I): GLP1A—L1—Fc;

Fórmula (II): Fc—L1—GLP1A; ou

Fórmula (III): GLP1A—L1—Fc—L2—GLP1B.

[00228] Em algumas modalidades, um polipeptídeo contíguo compreende um polipeptídeo de GLP1, um primeiro ligante (L1), um polipeptídeo Fc de IgG, um segundo ligante (L2), e um polipeptídeo de glucagon (Gluc). Em algumas modalidades, o polipeptídeo contíguo compreende:

Fórmula (IV): GLP1—L1—Fc—L2—Gluc; ou

Fórmula (V): Gluc—L1—Fc—L2—GLP1.

[00229] Em algumas modalidades, a molécula de fusão de GLP1 tem uma meia-vida no soro aumentada comparada com um polipeptídeo de GLP1 do tipo selvagem. A meia-vida aumentada das moléculas de fusão de GLP1 descrita no presente documento pode necessitar de doses menores e regime de dosagem de menor frequência do que os polipeptídeos de GLP1 do tipo selvagem.

[00230] Em algumas modalidades, GLP1B, caso presente, compreende a mesma sequência de aminoácido como a GLP1A.

[00231] Em algumas modalidades, GLP1, GLP1A ou GLP1B, caso presentes, compreendem um polipeptídeo de GLP1 do tipo selvagem. Em algumas modalidades, GLP1, GLP1A ou GLP1B, caso presentes, compreendem um polipeptídeo de GLP1 variante. Em algumas modalidades, GLP1, GLP1A ou GLP1B, caso presentes, compreendem uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 98 ou SEQ ID NO: 99.

[00232] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de glucagon compreende um polipeptídeo de glucagon do tipo selvagem. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de glucagon compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 21. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de glucagon compreende um polipeptídeo de glucagon variante.

[00233] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de Fc é um Fc de IgG humano. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de Fc é um Fc de IgG1 humano, um Fc de IgG2 humano, um Fc de IgG3 humano, um Fc de IgG4 humano. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de Fc é um Fc de IgG variante humano.

[00234] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de Fc é um Fc de IgG de um animal de companhia. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de Fc é um Fc de IgG-A de canino, um Fc de IgG-B de canino, um Fc de IgG-C de canino, um Fc de IgG-D de canino. Em algumas modalidades, o Fc é um Fc de IgG1 de equino, um Fc de IgG2 de equino, um Fc de IgG3 de equino, um Fc de IgG4 de equino, um Fc de IgG5 de equino, um Fc de IgG6 de equino ou um Fc de IgG7 de equino. Em algumas modalidades, o Fc é um Fc de IgG1a de felino, um Fc de IgG1b de felino ou um Fc de IgG2 de felino.

[00235] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de Fc é um Fc de IgG variante. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de Fc é um Fc de IgG-A de canino variante, um Fc de IgG-B de canino variante, um Fc de IgG-C de canino variante, um Fc de IgG-D de canino variante. Em algumas modalidades, o Fc é um Fc de IgG1 de equino variante, um Fc de IgG2 de equino variante, um Fc de IgG3 de equino variante, um Fc de IgG4 de equino variante, um Fc de IgG5 de equino variante, um Fc de IgG6 de equino variante ou um Fc de IgG7 de equino variante. Em algumas modalidades, o Fc é um Fc de IgG1a de felino variante, um Fc de IgG1b de felino variante ou um Fc de IgG2 de felino vari-

ante.

[00236] Em algumas modalidades, L1 e L2, caso presente, cada independentemente é um ligante flexível. Em algumas modalidades, a sequência de aminoácido de L1 e L2, caso presente, cada independentemente compreende 100%, pelo menos 95%, pelo menos 90%, pelo menos 85% de resíduos de aminoácido serina e/ou resíduos de aminoácido glicina.

[00237] Em algumas modalidades, o polipeptídeo contíguo compreende uma extensão no seu C-terminal. Em algumas modalidades, o polipeptídeo contíguo compreende um resíduo de glicina, dois resíduos de glicina, três resíduos de glicina, quatro resíduos de glicina, cinco resíduos de glicina, seis resíduos de glicina, sete resíduos de glicina, oito resíduos de glicina ou mais de oito resíduos de glicina no seu C-terminal. Em algumas modalidades, o polipeptídeo contíguo compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, ou SEQ ID NO: 95 no seu C-terminal.

[00238] Em algumas modalidades, o polipeptídeo contíguo compreende a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 31; SEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 34; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 52; SEQ ID NO: 53; SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 103; SEQ ID NO: 104; SEQ ID NO: 105; ou SEQ ID NO: 106.

[00239] Uma sequência nucleotídica que codifica um polipeptídeo

de interesse, tal como um polipeptídeo Fc de IgG variante ou outro polipeptídeo descrito no presente documento, pode ser inserido em um vetor de expressão adequado para expressão em uma célula hospedeira selecionada. Um polipeptídeo Fc de IgG variante ou outro polipeptídeo descrito no presente documento pode ser expressado ao se cultivar uma célula hospedeira transfectada com um vetor de expressão compreendendo a sequência nucleotídica.

[00240] Um "vetor" é um plasmídeo que pode ser usado para transferir sequências de DNA de um organismo a um outro ou para expressar um gene de interesse. Um vetor tipicamente inclui uma origem de replicação e sequências reguladoras que regulam a expressão do gene de interesse, e podem ou não carregar um gene marcador seletivo, tal como um gene de resistência a antibióticos. Um vetor é adequado para a célula hospedeira na qual deve ser expressada. Um vetor pode ser denominado "vetor recombinante" quando o gene de interesse está presente no vetor.

[00241] Uma "célula hospedeira" refere-se a uma célula que pode ser ou foi um recipiente de um vetor ou polinucleotídeo isolado. As células hospedeiras podem ser células procarióticas ou células eucarióticas. As células eucarióticas exemplificadoras incluem células de mamífero, tais como células animais de primatas ou não primatas; células fúngicas, tal como levedura; células de plantas; e células de insetos. As células de mamífero exemplificadoras não limitantes incluem, porém não se limitam a, células NS0, células PER.C6® (Crucell), células 293 e células CHO, e seus derivados, tais como células 293-6E, DG44, CHO-S e CHO-K. As células hospedeiras incluem progênie de uma única célula hospedeira, e a progênie pode não ser necessariamente completamente idêntica (em morfologia ou em complemento de DNA genômico) à célula parental original devido à mutação natural, acidental ou deliberada. Uma célula hospedeira inclui células transfec-

tadas *in vivo* com um polinucleotídeo(s) codificando uma sequência de aminoácido(s) provida no presente documento.

[00242] O termo "isolado" conforme usado no presente documento refere-se a uma molécula que foi separada de pelo menos alguns dos componentes com os quais ela é tipicamente encontrada na natureza ou produzida. Por exemplo, um polipeptídeo é referido como "isolado" quando ele é separado de pelo menos alguns dos componentes da célula na qual ele foi produzido. No local onde um polipeptídeo é secretado por uma célula depois da expressão, separar fisicamente o sobrenadante contendo o polipeptídeo da célula que o produziu é considerado "isolar" o polipeptídeo. Similarmente, um polinucleotídeo é referido como "isolado" quando ele não faz parte do polinucleotídeo maior (tal como, por exemplo, DNA genômico ou DNA mitocondrial, no caso de um polinucleotídeo de DNA) no qual ele é tipicamente encontrado na natureza, ou é separado de pelo menos alguns dos componentes da célula na qual ele foi produzido, por exemplo, no caso de um polinucleotídeo de RNA. Sendo assim, um polinucleotídeo de DNA que está contido em um vetor dentro de uma célula hospedeira pode ser referido como "isolado".

[00243] Uma "sequência de sinal" refere-se a uma sequência de codificação de resíduos de aminoácido ou polinucleotídeo, que facilita a secreção de um polipeptídeo de interesse e é tipicamente clivada mediante a exportação do polipeptídeo para fora da membrana de superfície celular.

[00244] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante ou um polipeptídeo contíguo compreendendo um polipeptídeo Fc de IgG variante é isolado usando cromatografia, tal como cromatografia por exclusão de tamanho, cromatografia por troca iônica, cromatografia em coluna de proteína A, cromatografia de interação hidrofóbica e cromatografia CHT.

[00245] Um marcador pode ser ligado a polipeptídeos de Fc de IgG variante ou um polipeptídeo contíguo compreendendo um polipeptídeo Fc de IgG variante. Um "marcador" significa uma porção ligada a uma molécula para torná-lo detectável. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante ou um polipeptídeo contíguo compreendendo um polipeptídeo Fc de IgG variante é marcado com uma porção detectável incluindo porém não limitado a radioisótopos, marcadores fluorescentes e vários marcadores de substrato enzimático conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, o marcador é um marcador detectável que pode produzir um sinal que é detectável por meio visual ou instrumental, por exemplo, incorporação de um aminoácido radio-marcado ou ligação a um polipeptídeo de porções de biotinila que podem ser detectadas pela avidina marcada (por exemplo, estreptavidina contendo um marcador fluorescente ou atividade enzimática que pode ser detectada por métodos óticos ou colorimétricos). Exemplos de marcadores para polipeptídeos incluem, porém não se limitam aos que seguem: radioisótopos ou radionuclídeos (por exemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho ou ^{153}Sm); cromógenos, marcadores fluorescentes (por exemplo, FITC, rodamina, lantanídeo, fósforos), marcadores enzimáticos (por exemplo, p-galactosidase, peroxidase de rábano silvestre, luciferase, fosfatase alcalina); marcadores quimioluminescentes; grupos de biotinila; epítomos de polipeptídeo predeterminados reconhecidos por um repórter secundário (por exemplo, sequências de par de zíper de leucina, sítios de ligação para anticorpos secundários, domínios de ligação metálico, marcadores de epítopo); e agentes magnéticos, tais como quelatos de gadolínio. Os exemplos representativos de marcadores comumente empregados para imun ensaios incluem porções que produzem luz, por exemplo, compostos de acridínio e porções que produzem fluorescência, por exemplo, fluoresceína. Neste caso, a própria porção não pode ser marcada detecta-

velmente, mas pode se tornar detectável mediante a reação com uma outra porção. As técnicas gerais a serem usadas na realização de vários imunoenaios notadas acima são conhecidas daqueles versados na técnica.

Afinidade de polipeptídeo Fc de IgG variante exemplificador à proteína A e/ou C1q e/ou CD16

[00246] Os polipeptídeos de Fc de IgG variantes descritos no presente documento podem ter afinidade de ligação alterada à proteína A e/ou C1q e/ou CD16. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação aumentada à proteína A relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem. Os referidos polipeptídeos de Fc de IgG variantes podem ser purificados pela cromatografia em coluna de proteína A. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação a C1q reduzida relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem. Os referidos polipeptídeos de Fc de IgG variantes podem ter respostas imunes mediadas por complemento reduzidas. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação a CD16 reduzida relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem. Os referidos polipeptídeos de Fc de IgG variantes podem ter respostas imunes de ADCC reduzidas. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação aumentada à proteína A relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem e/ou tem afinidade de ligação a C1q reduzida relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem e/ou tem afinidade de ligação a CD16 reduzida relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem.

[00247] "Proteína A", conforme usado no presente documento, é um polipeptídeo compreendendo a totalidade ou uma porção de proteína A que é capaz de ligar um Fc de IgG-B de canino do tipo selvagem, um Fc de IgG1 de equino do tipo selvagem, um Fc de IgG3 de

equino do tipo selvagem, um Fc de IgG4 de equino do tipo selvagem, um Fc de IgG7 de equino do tipo selvagem, um Fc de IgG1a de felino do tipo selvagem ou um Fc de IgG2 de felino do tipo selvagem.

[00248] "C1q" ou "complexo de C1q" é usado de forma intercambiável para se referir a um complexo de proteína envolvido no sistema de complemento ou uma porção do mesmo, que pode ligar um Fc de IgG-B de canino do tipo selvagem, um Fc de IgG-C de canino do tipo selvagem, um Fc de IgG1 de equino do tipo selvagem, um Fc de IgG3 de equino do tipo selvagem, um Fc de IgG4 de equino do tipo selvagem, um Fc de IgG7 de equino do tipo selvagem, um Fc de IgG1a de felino do tipo selvagem ou um Fc de IgG1b de felino do tipo selvagem.

[00249] "CD16", conforme usado no presente documento, é um polipeptídeo compreendendo a totalidade ou uma porção de CD16 que é capaz de ligar um Fc de IgG-A de canino do tipo selvagem ou um Fc de IgG-D de canino do tipo selvagem. O termo "se liga" a uma substância é um termo que é bem entendido na técnica, e métodos para determinar a referida ligação também são bem conhecidos na técnica. Diz-se que uma molécula exibe "ligação" caso ela reaja, se associe com, ou tenha afinidade por uma célula ou substância específica e a reação, associação ou afinidade seja detectável por um ou mais métodos conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, imunoblot, ELISA, KinEx A, interferometria de biocamadas (BLI), dispositivos de ressonância plasmônica de superfície, ou etc.

[00250] "Proteína A +," conforme usado no presente documento, significa que o polipeptídeo Fc de IgG tem afinidade de ligação à proteína A. Em algumas modalidades, uma proteína A+ polipeptídeo Fc de IgG compreende pelo menos uma modificação no aminoácido que aumenta a afinidade de ligação à proteína A.

[00251] "Proteína A –," conforme usado no presente documento,

significa que o polipeptídeo Fc de IgG tem baixa ou nenhuma afinidade de ligação à proteína A.

[00252] "C1q +," conforme usado no presente documento, significa que o polipeptídeo Fc de IgG tem afinidade de ligação a C1q.

[00253] "C1q –," conforme usado no presente documento, significa que o polipeptídeo Fc de IgG tem baixa ou nenhuma afinidade de ligação a C1q. Em algumas modalidades, um polipeptídeo C1q– Fc tem pelo menos uma modificação no aminoácido que reduz a afinidade de ligação a C1q.

[00254] "CD16 +," conforme usado no presente documento, significa que o polipeptídeo Fc de IgG tem afinidade de ligação a CD16.

[00255] "CD16 –," conforme usado no presente documento, significa que o polipeptídeo Fc de IgG tem baixa ou nenhuma afinidade de ligação a CD16. Em algumas modalidades, um polipeptídeo CD16– Fc tem pelo menos uma modificação no aminoácido que reduz a afinidade de ligação a CD16.

[00256] O termo "afinidade" significa a força da soma total de interações não covalentes entre um sítio de ligação único de uma molécula (por exemplo, um receptor) e o seu parceiro de ligação (por exemplo, um ligante). A afinidade de uma molécula X pelo seu parceiro Y pode ser geralmente representado pela constante de dissociação (K_D). A afinidade pode ser medida por métodos comuns conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, imunoblot, ELISA, KinEx A, interferometria de biocamada (BLI) ou dispositivos de ressonância plasmônica de superfície.

[00257] "Ressonância plasmônica de superfície" denota um fenômeno ótico que permite a análise de interações bioespecíficas em tempo real através da detecção de alterações nas concentrações da proteína dentro de uma matriz de biossensor, por exemplo usando o sistema BIAcore™ (BIAcore International AB, a GE Healthcare com-

pany, Uppsala, Sweden and Piscataway, N.J.). Para melhor descrição, vide Jonsson et al. (1993) *Ann. Biol. Clin.* 51: 19-26.

[00258] "Interferometria de biocamada" refere-se a uma técnica analítica ótica que analisa o padrão de interferência da luz refletida a partir de uma camada de proteína imobilizada em uma ponta do biossensor e uma camada de referência interna. As mudanças no número de moléculas ligadas à ponta do biossensor causam desvios no padrão de interferência que podem ser medidos em tempo real. Um dispositivo exemplificador não limitante para interferometria de biocamada é um sistema Octet® (Pall ForteBio LLC). Vide, por exemplo, Abdiche et al., 2008, *Anal. Biochem.* 377: 209-277.

[00259] Os termos " K_D ," " K_d ," " Kd " ou "valor Kd " conforme usados de forma intercambiável para referir à constante de dissociação de equilíbrio de uma interação de receptor – ligante ou interação de anti-corpo-antígeno.

[00260] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante se liga à proteína A com uma constante de dissociação (K_D) de menos do que 5×10^{-6} M, menos do que 1×10^{-6} M, menos do que 5×10^{-7} M, menos do que 1×10^{-7} M, menos do que 5×10^{-8} M, menos do que 1×10^{-8} M, menos do que 5×10^{-9} M, menos do que 1×10^{-9} M, menos do que 5×10^{-10} M, menos do que 1×10^{-10} M, menos do que 5×10^{-11} M, menos do que 1×10^{-11} M, menos do que 5×10^{-12} M ou menos do que 1×10^{-12} M, conforme medido por interferometria de biocamada.

[00261] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante se liga a C1q ou CD16 com uma constante de dissociação (K_D) maior do que 5×10^{-6} M, maior do que 1×10^{-5} M, maior do que 5×10^{-5} M, maior do que 1×10^{-4} M, maior do que 5×10^{-4} M ou maior do que 1×10^{-3} M, conforme medido por interferometria de biocamada.

[00262] Em algumas modalidades, a K_D de um polipeptídeo Fc de

IgG , tal como um polipeptídeo Fc de IgG variante, à proteína A ou a C1q ou a CD16 é medida ao se usar ensaios de interferometria de bio-camada usando um biossensor, tal como um sistema Octet® (Pall ForteBio LLC, Fremont, CA) de acordo com as instruções do fornecedor. Em resumo, a proteína A biotinizada ou C1q ou CD16 é ligada à ponta do sensor e a associação do polipeptídeo Fc de IgG é monitorada por um tempo especificado ou até que um estado estacionário seja alcançado. A dissociação pode ser monitorada por um tempo especificado ou até que um estado estacionário seja alcançado. Uma curva em branco do tampão é subtraída para corrigir qualquer desvio. Os dados são ajustados para um modelo de ligação 2:1 usando software de análise de dados ForteBio para determinar a constante da taxa de associação (k_{on}), constante da taxa de dissociação (k_{off}) e a K_d . A constante da dissociação de equilíbrio (K_D) é calculada como a razão de k_{off}/k_{on} . O termo " k_{on} " se refere à constante da taxa para associação de uma molécula X pelo seu parceiro Y e o termo " k_{off} " se refere à constante da taxa para dissociação de uma molécula X ou parceiro Y a partir do complexo de molécula X / parceiro Y.

[00263] "Aumentar" ou "estimular" significa aumentar, melhorar ou ampliar uma atividade, função ou quantidade conforme comparado com uma referência. Em algumas modalidades, entende-se por "aumentar" ou "estimular" a capacidade de causar um aumento total de cerca de 5% ou mais, de cerca de 10% ou mais, de cerca de 20% ou mais, de cerca de 30% ou mais, de cerca de 40% ou mais, de cerca de 50% ou mais, de cerca de 60% ou mais, de cerca de 70% ou mais, de cerca de 80% ou mais, de cerca de 90% ou mais, de cerca de 100% ou mais, de cerca de 125% ou mais, de cerca de 200% ou mais relativo a um valor de referência. Em algumas modalidades, entende-se por "aumentar" ou "estimular" a capacidade de causar um aumento total de cerca de cerca de 5% até cerca de 50%, de cerca de 10% até

cerca de 20%, de cerca de 50% até cerca de 100%, de cerca de 25% até cerca de 70% relativo a um valor de referência. Em algumas modalidades, entende-se por "aumentar" ou "estimular" a capacidade de causar um aumento total de 50% ou mais. Em algumas modalidades, entende-se por "aumentar" ou "estimular" a capacidade de causar um aumento total de cerca de 75%, 85%, 90%, 95% ou mais. Em algumas modalidades, a quantidade notada acima é estimulada ou aumentada por um período de tempo, relativo a uma dose de controle (tal como um placebo) pelo mesmo período de tempo.

[00264] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante é capaz de se ligar à proteína A com uma afinidade aumentada de cerca de 5% ou mais, de cerca de 10% ou mais, de cerca de 20% ou mais, de cerca de 30% ou mais, de cerca de 40% ou mais, de cerca de 50% ou mais, de cerca de 60% ou mais, de cerca de 70% ou mais, de cerca de 80% ou mais, de cerca de 90% ou mais, de cerca de 100% ou mais, de cerca de 125% ou mais, de cerca de 150% ou mais, de cerca de 200% ou mais relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de referência. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante é capaz de se ligar à proteína A com uma afinidade aumentada de cerca de 5% até cerca de 50%, de cerca de 10% até cerca de 20%, de cerca de 50% até cerca de 100%, de cerca de 25% até cerca de 70% relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de referência. Em algumas modalidades, o polipeptídeo Fc de IgG de referência é um polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem. Em algumas modalidades, o polipeptídeo Fc de IgG de referência é um polipeptídeo Fc de IgG variante diferente.

[00265] "Reduzir" ou "inibir" significa diminuir, reduzir ou parar uma atividade, função ou quantidade conforme comparado com uma referência. Em algumas modalidades, entende-se por "reduzir" ou "inibir" a capacidade de causar uma redução total de cerca de 5% ou

mais, de cerca de 10% ou mais, de cerca de 20% ou mais, de cerca de 30% ou mais, de cerca de 40% ou mais, de cerca de 50% ou mais, de cerca de 60% ou mais, de cerca de 70% ou mais, de cerca de 80% ou mais, or de cerca de 90% ou mais relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de referência. Em algumas modalidades, entende-se por "reduzir" ou "inibir" a capacidade de causar uma redução total de cerca de 5% até cerca de 50%, de cerca de 10% até cerca de 20%, de cerca de 50% até cerca de 100%, de cerca de 25% até cerca de 70% relativa a um valor de referência. Em algumas modalidades, entende-se por "reduzir" ou "inibir" a capacidade de causar uma redução total de 50% ou mais. Em algumas modalidades, entende-se por "reduzir" ou "inibir" a capacidade de causar uma redução total de 75%, 85%, 90%, 95% ou mais. Em algumas modalidades, a quantidade notada acima é inibida ou diminuída por um período de tempo, relative a uma dose de controle (tal como um placebo) pelo mesmo período de tempo.

[00266] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante é capaz de se ligar a C1q ou CD16 com uma afinidade diminuída de cerca de 5% ou mais, de cerca de 10% ou mais, de cerca de 20% ou mais, de cerca de 30% ou mais, de cerca de 40% ou mais, de cerca de 50% ou mais, de cerca de 60% ou mais, de cerca de 70% ou mais, de cerca de 80% ou mais, de cerca de 90% ou mais relativo a um polipeptídeo Fc de IgG de referência. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante é capaz de se ligar a C1q ou CD16 com uma afinidade diminuída de cerca de 5% até cerca de 50%, de cerca de 10% até cerca de 20%, de cerca de 50% até cerca de 100%, de cerca de 25% até cerca de 70% relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de referência. Em algumas modalidades, o polipeptídeo Fc de IgG de referência é um polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem. Em algumas modalidades, o polipeptídeo Fc de IgG de referência é um polipeptídeo Fc de IgG variante diferente.

[00267] Uma "referência" conforme usado no presente documento, refere-se a qualquer amostra, padrão ou nível que é usado para finalidade de comparação. Uma referência pode ser uma referência do tipo selvagem ou uma referência variante. Uma referência pode ser obtida de uma amostra saudável ou sem doença. Em alguns exemplos, uma referência é obtida de uma amostra sem doença ou não tratada de um animal de companhia. Em alguns exemplos, uma referência é obtida de um ou mais animais saudáveis de uma espécie específica, que não são o animal sendo testado ou tratado.

Atividade biológica exemplificadora de moléculas de fusão de GLP1 variantes

[00268] Em algumas modalidades, uma molécula de fusão GLP1 se liga a GLP1R e ativa a produção de cAMP. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de fusão de GLP1 aumenta a produção de cAMP em uma célula em pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90% ou 100% comparado com a função de sinalização na ausência do polipeptídeo de fusão de GLP1.

Composições farmacêuticas exemplificadoras

[00269] Os termos "formulação farmacêutica" e "composição farmacêutica" referem-se a uma preparação que está na referida forma de modo a permitir que a atividade biológica do(s) ingrediente(s) ativo(s) seja eficaz, e que não contenha nenhum componente adicional que seja inaceitavelmente tóxico a um indivíduo ao qual a formulação seria administrada.

[00270] Um "veículo farmacêuticamente aceitável" refere-se a uma carga sólida não tóxica, semissólida, ou carga líquida, diluente, material encapsulante, formulação auxiliar ou veículo convencional na téc-

nica para usar com um agente terapêutico que juntos compreendem uma "composição farmacêutica" para administração a um indivíduo. Um veículo farmaceuticamente aceitável é não tóxico aos recipientes nas dosagens e concentrações empregadas e é compatível com outros ingredientes da formulação. O veículo farmaceuticamente aceitável é apropriado para a formulação utilizada. Os exemplos de veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem alumina; estearato de alumínio; lecitina; proteínas do soro, tais com albumina do soro humano, canino ou outra albumina animal; tampões tais como fosfato, citrato, trometamina ou tampões HEPES; glicina; ácido sórbico; sorbato de potássio; misturas glicerídicas parciais de ácidos graxos vegetais saturados; água; sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal ou trissilicato de magnésio; polivinil pirrolidona, substâncias à base de celulose; polietileno glicol; sacarose; manitol; ou aminoácidos incluindo, porém sem se limitar à arginina.

[00271] A composição farmacêutica pode ser armazenada em forma liofilizada. Sendo assim, em algumas modalidades, o processo de preparação inclui uma etapa de liofilização. A composição liofilizada pode ser então reformulada, tipicamente como uma composição aquosa adequada para administração parenteral, antes da administração ao cão, gato ou cavalo. Em outras modalidades, particularmente onde um polipeptídeo Fc de IgG variante ou outro polipeptídeo descrito no presente documento é altamente estável à desnaturação térmica e oxidativa, a composição farmacêutica pode ser armazenada como um líquido, isto é, como uma composição aquosa, que pode ser administrada diretamente ou com diluição apropriada, ao cão, gato ou cavalo. Uma composição liofilizada pode ser reconstituída com água estéril para injeção (WFI). Os reagentes bacteriostáticos, tal como

benzil álcool, podem ser incluídos. Sendo assim, a invenção provê composições farmacêuticas na forma sólida ou líquida.

[00272] O pH das composições farmacêuticas pode estar na faixa de cerca de pH 5 até cerca de pH 8, quando administrado. As composições da invenção são estéreis caso elas precisem ser usadas para finalidades terapêuticas. A esterilidade pode ser alcançada por qualquer um dos vários meios conhecidos na técnica, incluindo através da filtração por membranas de filtração estéreis (por exemplo, membranas de 0,2 micron). A esterilidade pode ser mantida com ou sem agentes antibacterianos.

Certos usos de polipeptídeos de Fc e composições farmacêuticas

[00273] Um polipeptídeo compreendendo um polipeptídeo Fc de IgG variante, tal como um polipeptídeo Fc de IgG variante, da invenção ou composições farmacêuticas compreendendo um polipeptídeo Fc de IgG variante da invenção pode ser útil para estender a meia-vida do produto em um animal de companhia, incluindo, porém sem se limitar a, canino, felino ou equino.

[00274] Conforme usado no presente documento, "tratamento" é uma abordagem para obter resultados clínicos benéficos ou desejados. O "tratamento" conforme usado no presente documento, cobre qualquer administração ou aplicação de um produto terapêutico para doenças em um mamífero, incluindo um animal de companhia. Para as finalidades desta divulgação, os resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, porém não se limitam a, qualquer um ou mais de: alívio de um ou mais sintomas, diminuição da extensão da doença, prevenção ou retardo da propagação da doença, prevenção ou retardo da recorrência da doença, retardo ou demora da progressão da doença, melhora do estado da doença, inibição da doença ou progressão da doença, inibição ou parada da doença ou de sua progressão, interrompendo o seu desenvolvimento, e remissão (seja parcial ou total).

Também está abrangida em "tratamento" uma redução da consequência patológica de uma doença proliferativa. Os métodos providos no presente documento contemplam qualquer um ou mais desses aspectos do tratamento. De acordo com o mencionado acima, o termo tratamento não necessita da remoção de cem por cento de todos os aspectos do distúrbio.

[00275] Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de uma substância/molécula, agonista ou antagonista pode variar de acordo com fatores tais como o tipo de doença a ser tratada, o estado da doença, a gravidade e o curso da doença, o tipo de finalidade terapêutica, qualquer terapia anterior, o histórico clínico, a resposta a tratamento anterior, o critério do veterinário atendente, idade, sexo e peso do animal, e a capacidade da substância/molécula, agonista ou antagonista para elicitor uma resposta desejada no animal. Uma quantidade terapeuticamente eficaz também é uma em que quaisquer efeitos tóxicos ou prejudiciais da subunidade/molécula, agonista ou antagonista são superados pelos efeitos terapeuticamente benéficos. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser liberada em uma ou mais administrações. Uma quantidade terapeuticamente eficaz refere-se a uma quantidade eficaz, em dosagens e por períodos de tempo necessários, para alcançar o resultado terapêutico ou profilático desejado.

[00276] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante ou outro polipeptídeo descrito no presente documento, ou uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo é administrado de forma parenteral, através de administração subcutânea, infusão intravenosa ou injeção intramuscular. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante ou outro polipeptídeo descrito no presente documento, or uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo é administrado como uma injeção em bolus ou

através de infusão contínua por um período de tempo. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante ou outro polipeptídeo descrito no presente documento, ou uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo é administrado por uma via intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinhal, subcutânea, intra-arterial, intrassinovial, intratecal ou através de inalação.

[00277] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de fusão de GLP1 ou composições farmacêuticas compreendendo o mesmo pode ser utilizado de acordo com os métodos no presente documento para tratar condições relacionadas à glicose alta no sangue. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de fusão de GLP1 ou composições farmacêuticas são administrados a um animal de companhia, tal como um canino, um felino ou um equino, para tratar condição relacionada à glicose alta no sangue.

[00278] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante ou outro polipeptídeo descrito no presente documento, ou uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo é administrado em uma quantidade na faixa de 0,0001 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal por dose. Em algumas modalidades, o análogo de GLP1 pode ser administrado em uma quantidade na faixa de 0,005 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal por dose. Em algumas modalidades, o análogo de GLP1 pode ser administrado em uma quantidade na faixa de 1 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal por dose. Em algumas modalidades, o análogo de GLP1 pode ser administrado em uma quantidade na faixa de 0,5 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal, na faixa de 1 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal, na faixa de 5 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal, na faixa de 10 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal, na faixa de 20 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal, na faixa

de 50 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal, na faixa de 1 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal, na faixa de 5 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal, na faixa de 0,5 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal, ou na faixa de 5 mg/kg de peso corporal a 50 mg/kg de peso corporal.

[00279] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante ou outro polipeptídeo descrito no presente documento, ou uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo é administrado a um animal de companhia em uma vez ou durante uma série de tratamentos. Em algumas modalidades, a dose é administrada uma vez por semana por pelo menos duas ou três semanas consecutivas, e em algumas modalidades, este ciclo de tratamento é repetido duas ou mais vezes, opcionalmente inter espaçados com uma ou mais semanas sem tratamento. Em outras modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é administrada uma vez ao dia por dois a cinco dias consecutivos, e em algumas modalidades, este ciclo de tratamento é repetido duas ou mais vezes, opcionalmente inter espaçado com um ou mais dias ou semanas sem tratamento.

[00280] A administração "em combinação com" um ou mais agentes terapêuticos adicionais inclui administração simultânea (concomitante) e consecutiva ou sequencial em qualquer ordem. O termo "de forma concomitante" é usado no presente documento para se referir à administração de dois ou mais agentes terapêuticos, onde pelo menos parte da administração se sobrepõe no tempo ou onde a administração de um agente terapêutico cai dentro de um curto período de tempo relativo à administração do outro agente terapêutico. Por exemplo, dois ou mais agentes terapêuticos são administrados com uma separação de tempo de não mais do que cerca de um número especificado de minutos. O termo "sequencialmente" é usado no presente documento para se referir à administração de dois ou mais agentes terapêuticos onde a

administração de um ou mais agente(s) continua depois da descontinuação da administração de um ou mais outro(s) agente(s), ou onde a administração de um ou mais agente(s) inicia antes da administração de um ou mais outro(s) agente(s). Por exemplo, a administração de dois ou mais agentes terapêuticos é administrada com uma separação de tempo de mais de que cerca de um número especificado de minutos. Conforme usado no presente documento, "em conjunto com" se refere à administração de uma modalidade de tratamento além de uma outra modalidade de tratamento. Como tal, "em conjunto com" se refere à administração de uma modalidade de tratamento antes, durante ou depois da administração da outra modalidade de tratamento ao animal.

[00281] Em algumas modalidades, a dose é administrada uma vez por semana por pelo menos duas ou três semanas consecutivas, e em algumas modalidades, este ciclo de tratamento é repetido duas ou mais vezes, opcionalmente interespaçado com uma ou mais semanas sem tratamento. Em outras modalidades, a dose terapeuticamente eficaz é administrada uma vez por dia por dois a cinco dias consecutivos, e em algumas modalidades, este ciclo de tratamento é repetido duas ou mais vezes, opcionalmente interespaçado com um ou mais dias ou semanas sem tratamento.

[00282] A administração "em combinação com" um ou mais agentes terapêuticos adicionais inclui a administração simultânea (concomitante) e consecutiva ou sequencial em qualquer ordem. O termo "de forma concomitante" é usado no presente documento para se referir à administração de dois ou mais agentes terapêuticos, onde pelo menos parte da administração se sobrepõe em tempo ou onde a administração de um agente terapêutico cai dentro de um curto período de tempo relativo à administração do outro agente terapêutico. Por exemplo, dois ou mais agentes terapêuticos são administrados com uma

separação de tempo de não mais do que cerca de um número especificado de minutos. O termo "sequencialmente" é usado no presente documento para se referir à administração de dois ou mais agentes terapêuticos onde a administração de um ou mais agente(s) continua depois da descontinuação da administração de um ou mais outro(s) agente(s), ou em que a administração de um ou mais agente(s) inicia antes da administração de um ou mais outro(s) agente(s). Por exemplo, a administração de dois ou mais agentes terapêuticos é administrada com uma separação de tempo de mais do que cerca de um número especificado de minutos. Conforme usado no presente documento, "em conjunto com" se refere à administração de uma modalidade de tratamento além de uma outra modalidade de tratamento. Como tal, "em conjunto com" se refere à administração de uma modalidade de tratamento antes, durante ou depois da administração da outra modalidade de tratamento ao animal.

[00283] Em algumas modalidades, o método compreende administrar em combinação com um polipeptídeo de fusão de GLP1, insulina, um inibidor de DPP4, um inibidor de SGLT2, uma biguanidas sulfonilureia, um derivado de meglitinida, um inibidor de alfa-glucosidase, uma tiazolidinadiona (TZD), um amilomimética, um sequestrante de ácido biliar, um agonista de dopamina.

[00284] Os exemplos que seguem ilustram aspectos específicos da divulgação e não pretendem de modo algum limitar a divulgação.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Polipeptídeos de Fc de IgG canino variante para ligação à proteína A aumentada e/ou ligação ao complemento diminuída e/ou ligação a CD16 diminuída

[00285] Purificação de anticorpos usando afinidade à proteína A é um processo bem desenvolvido. No entanto, dentre os quatro subtipos

de IgG canino, apenas Fc de IgG-B (por exemplo, SEQ ID NO: 2 ou SEQ ID NO: 107) tem afinidade de ligação à proteína A. Fc de IgG-A (por exemplo, SEQ ID NO: 1), Fc de IgG-C (por exemplo, SEQ ID NO: 3 ou SEQ ID NO: 108), e Fc de IgG-D canino (por exemplo, SEQ ID NO: 4) tem afinidade de ligação à proteína A fraca ou não mensurável. Os polipeptídeos de Fc de IgG-A, IgG-C e IgG-D de canino variante foram designados para a ligação à proteína A alterada.

[00286] Além disso, Fc de IgG-B e Fc de IgG-C canino tem atividade de complemento e se ligam a C1q, enquanto Fc de IgG-A e Fc de IgG-D canino tem afinidade de ligação a C1q fraca ou não mensurável. Para potencialmente reduzir a redução a C1q e/ou potencialmente reduzir as respostas imunes mediadas por complemento, os polipeptídeos de Fc de IgG-B e Fc de IgG-C canino foram designados.

[00287] Além do mais, Fc de IgG-B e Fc de IgG-C de canino tem atividade de ligação a CD16. Para potencialmente reduzir a ligação de CD16 a Fc de IgG-B e Fc de IgG-C, e/ou potencialmente reduzir ADCC, os polipeptídeos de Fc de IgG-B e Fc de IgG-C canino foram designados.

[00288] A Tabela 3, sumariza abaixo as características de ligação à proteína A e C1q, de subtipos de Fc de IgG de canino. Notavelmente, nenhum dos subtipos de Fc de IgG de canino do tipo selvagem carece de ligação a C1q e se liga à proteína A.

Tabela 3.

Fc de IgG de canino do tipo selvagem	Ligação à proteína A	Ligação a C1q	Ligação a CD16
IgG-A Fc	—	—	—
IgG-B Fc	+	+	+
IgG-C Fc	—	+	+
IgG-D Fc	—	—	—

(—) denota atividade de ligação baixa ou não mensurável.

[00289] Usando análise de sequência de proteína e modelagem de proteína tridimensional, as sequências de Fc de IgG-B de canino que são prováveis em contato com a proteína A foram identificadas. A Fig-

ura 1 mostra um alinhamento de sequências de Fc de IgG-A, B, C e D de canino. Os quadrados indicam as regiões prováveis em contato com a proteína A.

[00290] Duas abordagens foram usadas para designar polipeptídeos de Fc de IgG-A, IgG-C e IgG-D de canino variante para ligação à proteína A aumentada. Para a primeira abordagem, os polipeptídeos de Fc de IgG-A, IgG-C e IgG-D de canino variante foram designados por terem as mesmas sequências de motivo de ligação à proteína A que o Fc de IgG-B de canino (por exemplo, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 e SEQ ID NO: 7, respectivamente). Para a segunda abordagem, Fc de IgG-A de canino variante I(21)T/Q(207)H (SEQ ID NO: 60), Fc de IgG-C de canino variante I(21)T (SEQ ID NO: 61), e Fc de IgG-D de canino variante I(21)T/Q(207)H (SEQ ID NO: 62) foram designados com uma ou duas substituições de aminoácido na região de ligação à proteína A para corresponder com a sequência de Fc de IgG-B canino.

[00291] Além disso, os polipeptídeos de Fc de IgG-A, Fc de IgG-C e Fc de IgG-D canino com ligação à proteína A aumentada podem ser preparados tendo uma ou mais das substituições de aminoácido listadas na tabela 4.

Tabela 4.

Substituições de aminoácido de Fc de IgG de canino variante* (Proteína A +)		
Fc de IgG-A de canino (SEQ ID NO: 1)	Fc de IgG-C de canino (SEQ ID NO: 3)	Fc de IgG-D de canino (SEQ ID NO: 4)
Ile (21) Thr	Ile (21) Thr	Ile (23) Thr
Arg (23) Leu	Val (23) Leu	Arg (23) Leu
Thr (25) Ala	Thr (24) Ile	Thr (25) Ala
Glu (80) Gly		Glu (80) Gly
Thr (205) Ala		Gln (207) His
Gln (207) His		

* As posições do aminoácido listadas são relativas à SEQ ID NO. indicada.

[00292] Para potencialmente reduzir a ligação de C1q a Fc de IgG-B e Fc de IgG-C de canino, e/ou potencialmente reduzir as respostas imunes mediadas por complemento, os polipeptídeos de Fc de IgG-B e IgG-C de canino variantes podem ser preparados tendo uma substitui-

ção de aminoácido de Lys com qualquer aminoácido, exceto Lys em uma posição de aminoácido correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 2 ou da SEQ ID NO: 3, respectivamente. Essas substituições de aminoácido foram identificadas depois da análise da sequência de proteína e da modelagem de estrutura 3-D de Fc de IgG-B e Fc de IgG-C canino comparado com Fc de IgG-A e Fc de IgG-D canino, os quais não demonstram exibir atividade de complemento. Por exemplo, Fc de IgG-B de canino variante K(93)R (SEQ ID NO: 78) e Fc de IgG-C de variante canino K(93)R (SEQ ID NO: 79) podem ser preparados. A ligação reduzida entre C1q humana e uma proteína de fusão compreendendo Fc de IgG-B K(93)R de canino variante foi observada quando comparado com uma proteína de fusão compreendendo Fc de IgG-B de canino do tipo selvagem.

[00293] Para potencialmente reduzir a ligação de CD16 a Fc de IgG-B e Fc de IgG-C, e/ou potencialmente reduzir ADCC, os polipeptídeos de Fc de IgG-B e IgG-C de canino variantes podem ser preparados tendo uma ou mais das substituições de aminoácido listadas na tabela 5. A substituição de aminoácido(s) foi identificada depois da análise da sequência de proteína e da modelagem de estrutura 3-D de IgG-B e IgG-C canino comparado com IgG-A e IgG-D, os quais não demonstram exibir atividade de ADCC.

Tabela 5.

Posição do resíduo original *		Substituição (ões)
Fc de IgG-B de canino (SEQ ID NO: 2)	Fc de IgG-C de canino (SEQ ID NO: 3)	
Met (5)	Leu (5)	Qualquer aminoácido, exceto resíduo original, tal como Pro
Asp (38)	Asp (38)	Qualquer aminoácido, exceto resíduo original, tal como Gly
Pro (39)	Pro (39)	Qualquer aminoácido, exceto resíduo original, tal como Arg
Lys (97)	Lys (97)	Qualquer aminoácido, exceto resíduo original, tal como Ile
Ala (98)	Ala (98)	Qualquer aminoácido, exceto resíduo original, tal como Gly

* As posições do aminoácido listadas são relativas à SEQ ID NO. indicada.

[00294] Uma vez que Fc de IgG-C canino do tipo selvagem carece da ligação à proteína A e tem ligação a C1q, um Fc de IgG-C de canino duplo que liga a proteína A e tem ligação reduzida a C1q pode ser preparado através da combinação de uma ou mais das substituições de aminoácido listadas na tabela 4 com uma substituição K(93)R ou substituição K(93)X, em que X é qualquer aminoácido, exceto Lys. Um Fc de IgG-B de canino variante duplo ou Fc de IgG-C de canino variante duplo com ligação reduzida a C1q e ligação reduzida a CD16 podem ser preparados através da combinação de uma ou mais das substituições de aminoácido listadas na tabela 5 com uma substituição K(93)R ou substituição K(93)X, em que X é qualquer aminoácido, exceto Lys. Um Fc de IgG-C de canino variante triplo que liga a proteína A e tem ligação reduzida a C1q e CD16 pode ser preparado através da combinação de uma ou mais das substituições de aminoácido listadas na tabela 4 e uma ou mais das substituições de aminoácido listadas na tabela 5 com uma substituição K(93)R ou substituição K(93)X, em que X é qualquer aminoácido, exceto Lys.

[00295] A ligação de qualquer Fc de IgG de canino variante à proteína A, CD16, e/ou C1q pode ser determinada e comparada a uma ligação de um outro Fc de IgG à proteína A, CD16, e/ou C1q (por exemplo, o Fc de IgG de canino do tipo selvagem correspondente, um outro Fc de IgG de canino do tipo selvagem ou variante, ou um Fc de IgG do tipo selvagem ou variante de um outro animal de companhia, etc.).

[00296] A análise de ligação pode ser realizada usando um biossensor Octet. Em resumo, a molécula alvo (por exemplo, proteína A, C1q, CD16, etc.) pode ser biotinilada e a biotina livre não reagida removida (por exemplo, através de diálise). A molécula alvo biotinilada é capturada em pontas do sensor de estreptavidina. A associação da molécula alvo com várias concentrações (por exemplo, 10 µg/mL) de

polipeptídeo Fc de IgG é monitorada por um tempo especificado ou até que o estado estacionário seja alcançado. A dissociação é monitorada por um tempo especificado ou até que o estado estacionário seja alcançado. Uma curva em branco do tampão é subtraída para corrigir qualquer desvio. Os dados são ajustados para um modelo de ligação 1:1 usando software de análise de dados ForteBio™ para determinar a k_{on} , k_{off} e a K_d .

Exemplo 2

Os polipeptídeos de Fc de IgG de equino variante para ligação à proteína A aumentada e/ou ligação ao complemento diminuída

[00297] Dos sete subtipos de Fc de IgG, IgG1 de equino (por exemplo, SEQ ID NO: 63), Fc de IgG3 (por exemplo, SEQ ID NO: 65), Fc de IgG4 (por exemplo, SEQ ID NO: 66), Fc de IgG7 (por exemplo, SEQ ID NO: 69) têm afinidade de ligação à proteína A. O Fc de IgG2 de equino (por exemplo, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 64), Fc de IgG5 (por exemplo, SEQ ID NO: 67), e Fc de IgG6 (por exemplo, SEQ ID NO: 68) têm afinidade de ligação à proteína A fraca ou não mensurável. Os polipeptídeos de Fc de IgG2, IgG5 e IgG6 de equino variante foram designados para a ligação à proteína A alterada.

[00298] Além disso, Fc de IgG2, Fc de IgG5 e Fc de IgG6 de equino tem afinidade de ligação a C1q fraca ou não mensurável, enquanto Fc de IgG1, Fc de IgG3, Fc de IgG4 e Fc de IgG7 de equino se ligam a C1q. Para potencialmente reduzir a ligação a C1q e/ou potencialmente reduzir as respostas imunes mediadas por complemento, os polipeptídeos de Fc de IgG1, Fc de IgG3, Fc de IgG4 e Fc de IgG7 de equino variantes foram designados.

[00299] A Tabela 6, sumariza abaixo as características de ligação à proteína A e C1q de subtipos de Fc de IgG de equino. Notavelmente, nenhum dos subtipos de Fc de IgG de equino do tipo selvagem carecem de ligação a C1q e se ligam à proteína A.

Tabela 6.

Fc de IgG de equino do tipo selvagem	Ligação à proteína A	Ligação a C1q
IgG1 Fc	+	+
IgG2 Fc	–	–
IgG3 Fc	+	+
IgG4 Fc	+	+
IgG5 Fc	–	–
IgG6 Fc	–	–
IgG7 Fc	+	+

(–) denota atividade de ligação baixa ou não mensurável.

[00300] Usando análise de sequência de proteína e modelagem de proteína tridimensional, as sequências de Fc de IgG1, Fc de IgG3, Fc de IgG4 e Fc de IgG7 de equino que são prováveis em contato com a proteína A foram identificadas. Os polipeptídeos de Fc de IgG2, Fc de IgG5 e Fc de IgG6 de equino variantes com ligação à proteína A aumentada podem ser preparados tendo uma ou mais das substituições de aminoácido listadas na tabela 7.

Tabela 7.

Substituições de aminoácido de Fc de IgG de equino variante* (Proteína A +)		
Fc de IgG2 de equino (SEQ ID NO: 64)	Fc de IgG5 de equino (SEQ ID NO: 67)	Fc de IgG6 de equino (SEQ ID NO: 68)
Ala (15) Thr	Val (199) Leu	Ile (199) Leu
Phe (203) Tyr	Glu (200) Tyr	Arg (200) His
		His (201) Asn
		Thr (202) His

* As posições do aminoácido listadas são relativas à SEQ ID NO. indicada

[00301] Por exemplo, os polipeptídeos de Fc de IgG2, Fc de IgG5, Fc de IgG6 foram designados com uma ou múltiplas substituições de aminoácido na região de ligação à proteína A para corresponder com a sequência de Fc de IgG de equino do tipo selvagem, que não liga a proteína A. Fc de IgG2 de equino variante F(203)Y (SEQ ID NO: 71); Fc de IgG2 de equino variante A(15)T/F(203)Y (SEQ ID NO: 72); Fc de IgG5 de equino variante V(199)L/E(200)Y (SEQ ID NO: 75); e Fc de IgG6 de equino variante I(199)L/R(200)H/H(201)N/T(202)H (SEQ ID NO: 76) com ligação à proteína A aumentada podem ser preparados.

[00302] Para potencialmente reduzir a ligação de C1q a Fc de IgG1, Fc de IgG3, Fc de IgG4 e Fc de IgG7 de equino, e/ou potencialmente reduzir as respostas imunes mediadas por complemento, os polipeptídeos de Fc de IgG1, Fc de IgG3, Fc de IgG4 e Fc de IgG7 de canino variante podem ser preparados tendo uma substituição de aminoácido de Lys com qualquer aminoácido, exceto Lys em uma posição de aminoácido correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 63, da SEQ ID NO: 65, da SEQ ID NO: 66, da SEQ ID NO: 69, respectivamente. Essas substituições de aminoácido foram identificadas depois da análise da sequência de proteína e da modelagem da estrutura 3-D de Fc de IgG1, Fc de IgG3, Fc de IgG4 e Fc de IgG7 de equino comparado com Fc de IgG2, Fc de IgG5 e Fc de IgG6 de equino, que não mostraram exibir atividade de complemento. Por exemplo, Fc de IgG1 de equino variante K(87)S (SEQ ID NO: 70), Fc de IgG3 de equino variante K(87)S (SEQ ID NO: 73), Fc de IgG4 de equino variante K(87)S (SEQ ID NO: 74) e Fc de IgG7 de equino variante K(87)S (SEQ ID NO: 77) podem ser preparados.

[00303] A ligação de qualquer Fc de IgG equino variante à proteína A e/ou C1q pode ser determinada e comparada com a ligação de um outro Fc de IgG à proteína A e/ou C1q (por exemplo, o Fc de IgG de equino do tipo selvagem, um outro Fc de IgG de equino do tipo selvagem ou variante ou um Fc de IgG do tipo selvagem ou variante de um outro animal de companhia, etc.). O ensaio de ligação descrito no Exemplo 1 pode ser usado.

Exemplo 3

Os polipeptídeos de Fc de IgG felino variante para ligação ao complemento diminuída

[00304] Cada um dos três subtipos de Fc de IgG, IgG1a de felino (SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117), Fc de IgG1b Fc (SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118) e Fc de IgG2 (SEQ ID NO: 16) tem afinidade de

ligação à proteína A. No entanto, apenas Fc de IgG2 de felino tem afinidade de ligação a C1q fraca ou não mensurável, enquanto Fc de IgG1a, Fc de IgG1b se liga a C1q. Para potencialmente reduzir a ligação a C1q e/ou potencialmente reduzir as respostas imunes mediadas por complemento, os polipeptídeos de Fc de IgG1a e Fc de IgG1b de felino variante foram designados.

[00305] Tabela 8, sumariza abaixo as características de ligação à proteína A e C1q dos subtipos de Fc de IgG de felino. Notavelmente, nenhum dos subtipos de Fc de IgG de equino do tipo selvagem carece de ligação a C1q e se liga à proteína A.

Tabela 8.

Fc de IgG de felino do tipo selvagem	Ligação à proteína A	Ligação a C1q
IgG1a Fc	+	+
IgG1b Fc	+	+
IgG2 Fc	+	–

(–) denota atividade de ligação baixa ou não mensurável.

[00306] Para potencialmente reduzir a ligação de C1q a Fc de IgG1a de felino e Fc de IgG1b de felino e/ou potencialmente reduzir as respostas imunes mediadas por complemento, Fc de IgG1a de felino variante e polipeptídeos de Fc de IgG1b podem ser preparados tendo uma substituição de aminoácido de Pro com qualquer aminoácido, exceto Pro em uma posição de aminoácido correspondendo à posição 198 da SEQ ID NO: 80 ou da SEQ ID NO: 81, respectivamente. Essas substituições de aminoácido foram identificadas depois da análise da sequência de proteína e modelagem de estrutura 3-D de Fc de IgG1a de felino e Fc de IgG1b comparado com Fc de IgG2 de felino, que não mostra exibir atividade de complemento. Por exemplo, Fc de IgG1a de felino variante Fc P(198)A (SEQ ID NO: 82) e Fc de IgG1b de felino variante P(198)A (SEQ ID NO: 83) podem ser preparados.

[00307] A ligação de qualquer Fc de IgG de felino variante a C1q pode ser determinada e comparada com a ligação de um outro Fc de

IgG a C1q (por exemplo, o Fc de IgG de felino do tipo selvagem, um outro Fc de IgG de felino do tipo selvagem ou variante ou um Fc de IgG do tipo selvagem ou variante de um outro animal de companhia, etc.). O ensaio de ligação descrito no Exemplo 1 pode ser usado.

Exemplo 4

Polipeptídeos de Fc de IgG de canino e felino variante para proteínas heterodiméricas

[00308] Para permitir a preparação de um anticorpo de canino ou felino biespecífico ou de uma proteína de fusão de Fc de canino ou felino bifuncional usando uma abordagem de heterodimerização knob-in-hole, o pareamento de polipeptídeos de Fc de IgG de canino variante e polipeptídeos de Fc de IgG de felino variante foi investigado.

[00309] Uma substituição de aminoácido de treonina em uma posição correspondendo à posição 138 de IgG-A de canino (SEQ ID NO: 1), em uma posição correspondendo à posição 137 de Fc de IgG-B canino (SEQ ID NO: 2), em uma posição correspondendo à posição 137 de Fc de IgG-C (SEQ ID NO: 3), ou em uma posição correspondendo à posição 138 de Fc de IgG-D de canino (SEQ ID NO: 4) a tirosina (T138Y ou T137Y) pode ser introduzida a uma cadeia de Fc (cadeia heterodimérica¹). Exemplos das sequências de aminoácido da cadeia heterodimérica 1 de Fc de IgG-A, Fc de IgG-B, Fc de IgG-C e Fc de IgG-D de canino variante são SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12 e SEQ ID NO: 14, respectivamente.

[00310] Uma substituição de aminoácido de tirosina em uma posição correspondendo à posição 181 de IgG-A de canino (SEQ ID NO: 1), em uma posição correspondendo à posição 180 de Fc de IgG-B canino (SEQ ID NO: 2), em uma posição correspondendo à posição 180 de Fc de IgG-C de canino (SEQ ID NO: 3) ou em uma posição correspondendo à posição 181 de Fc de IgG-D de canino (SEQ ID NO: 4) a treonina (Y181T ou Y180T) pode ser introduzida a uma segunda

cadeia de Fc (cadeia heterodimérica 2). Exemplos de sequências de aminoácido de Fc de IgG-A, Fc de IgG-B, Fc de IgG-C e Fc de IgG-D de canino variante de cadeia heterodimérica 2 são SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13 e SEQ ID NO: 15, respectivamente.

[00311] Um segundo pareamento das cadeias de heterodímero 3 e 4 de Fc de IgG canino variante também foi investigado. Uma substituição de aminoácido de treonina em triptofano em uma posição correspondendo à posição 138 de IgG-A de canino (SEQ ID NO: 1) ou de IgG-D de canino (SEQ ID NO: 4) (T138W), ou em uma posição correspondendo à posição 137 de Fc de IgG-B de canino (SEQ ID NO: 2) ou Fc de IgG-C de canino (SEQ ID NO: 3) (T137W) pode ser introduzida em uma cadeia Fc (cadeia heterodimérica 3). Exemplos das sequências de aminoácido da cadeia heterodimérica de Fc de IgG-A, Fc de IgG-B, Fc de IgG-C e Fc de IgG-D de canino variante são SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113 e SEQ ID NO: 115.

[00312] Uma substituição de aminoácido de treonina em serina em uma posição correspondendo à posição 138, de leucina em alanina em uma posição correspondendo à posição 140, e de tirosina em treonina em uma posição correspondendo à posição 181 de IgG-A de canino (SEQ ID NO: 1) ou de IgG-D (SEQ ID NO: 4) (T138S, L140A, Y181T), ou de treonina em serina em uma posição correspondendo à posição 137, de leucina em alanina em uma posição correspondendo à posição 139, e de tirosina em treonina em uma posição correspondendo à posição 180 de Fc de IgG-B de canino (SEQ ID NO: 2) ou de IgG-C (SEQ ID NO: 3) (T137S, L139A, Y180T) pode ser introduzida em uma segunda cadeia de Fc (cadeia heterodimérica 4). Exemplos de sequências de aminoácido da cadeia heterodimérica 4 de Fc de IgG-A, Fc de IgG-B, Fc de IgG-C e Fc de IgG-D são SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114 e SEQ ID NO: 116.

[00313] Uma substituição de aminoácido de treonina em triptofano

em uma posição correspondendo à posição 154 de IgG2 de felino (SEQ ID NO: 16), de Fc de IgG1a de felino (SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117), ou de Fc de IgG1b de felino (SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118) (T154W) pode ser introduzida em uma cadeia de Fc (cadeia heterodimérica 1). Exemplos de sequências da cadeia heterodimérica 1 de aminoácido de Fc de IgG2, Fc de IgG1a e Fc de IgG1b são SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121 e SEQ ID NO: 123, respectivamente.

[00314] Uma substituição de aminoácido de treonina em serina em uma posição correspondendo à posição 154, de leucina em alanina em uma posição correspondendo à posição 156, e de tirosina em treonina em uma posição correspondendo à posição 197 de Fc de IgG2 de felino (SEQ ID NO: 16), de Fc de IgG-1a (SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117), ou de Fc de IgG-1b (SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118) (T154S, L156A, Y197T) pode ser introduzida em uma segunda cadeia de Fc (cadeia heterodimérica4). Exemplos de sequências da cadeia heterodimérica 1 de aminoácido de Fc de IgG2, Fc de IgG1a e Fc de IgG1b de felino variante são SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122 e SEQ ID NO: 124.

[00315] O pareamento das cadeias heterodiméricas 1 e 2 de Fc de IgG de canino variante, o pareamento das cadeias heterodiméricas 3 e 4 de Fc de IgG de canino variante ou o pareamento das cadeias heterodiméricas 1 e 2 de Fc de IgG de felino variante pode permitir a heterodimerização de Fc e prevenir ou reduzir a homodimerização de Fc. A cadeia heterodimérica 1 de um subtipo de IgG canino pode ser combinada com a cadeia heterodimérica 2 do mesmo ou de um diferente subtipo de IgG canino. A cadeia heterodimérica 3 de um subtipo de IgG canino pode ser combinada com a cadeia heterodimérica 4 do mesmo ou de um diferente subtipo de IgG canino. A cadeia heterodimérica 1 de um subtipo de IgG de felino pode ser combinada com a cadeia heterodimérica 2 do mesmo ou de um diferente subtipo de IgG

felino. O design pode permitir a dimerização de anticorpos caninos ou felinos biespecíficos. Além disso, dois peptídeos ou proteínas diferentes ou uma combinação de diferentes proteínas podem ser fundidos às cadeias de Fc heterodiméricas. Por exemplo, uma molécula de GLP1 e glucagon dupla pode ser criada usando cadeias de heterodímero de Fc de IgG de canino ou cadeias de heterodímero de Fc de IgG de felino variante, tal como um polipeptídeo de GLP1 (por exemplo, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, ou SEQ ID NO: 91) fundido a uma cadeia heterodimérica 1 de Fc de IgG-D de canino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 14) e um polipeptídeo de glucagon (por exemplo, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, ou SEQ ID NO: 95) fundido a uma cadeia heterodimérica 2 de Fc de IgG-D de canino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 15).

Exemplo 5

Proteínas de fusão de GLP1

[00316] A sequência de aminoácido de GLP1 é conservada entre humanos, felinos, caninos e equino, entre outras espécies. Os produtos proteolíticos de GLP1 (por exemplo, GLP1 (aminoácidos 7-37) (SEQ ID NO: 85) são rapidamente degradados por dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e entende-se que têm uma meia-vida curta no soro de alguns minutos.

[00317] O design de polipeptídeos contíguos compreendendo pelo menos um polipeptídeo de GLP1 e polipeptídeos de Fc de IgG de felino, canino ou equino foi investigado para gerar proteínas de fusão de GLP1 de longa ação. Os construtos que seguem foram designados:

Fórmula (I): GLP1A—L1—Fc;

Fórmula (II): Fc—L1—GLP1A; ou

Fórmula (III): GLP1A—L1—Fc—L2—GLP1B.

em que GLP1A é um primeiro polipeptídeo de GLP1, GLP1B é um se-

gundo polipeptídeo de GLP1, L1 e L2 são ligantes; e Fc é um polipeptídeo Fc de IgG de uma espécie de animal de companhia.

[00318] GLP1 foi modificado para ser resistente a DPP-4 substituindo a alanina com glicina ou serina em uma posição correspondendo à posição 8 de GLP1 do tipo selvagem (7-37) (SEQ ID NO: 85). Uma sequência mínima de GLP1 do tipo selvagem (7-37) (SEQ ID NO: 87) para ligar o domínio N-terminal de GLP1R de felino maduro (SEQ ID NO: 49) foi analisada através da modelagem de proteína tridimensional do complexo. Com base nesta modelagem, os dois aminoácidos C-terminais foram removidos do GLP1 resistente a DPP-4 para gerar polipeptídeos GLP1-S8 (7-35) (SEQ ID NO: 86) e GLP1-G8 (7-35) (SEQ ID NO: 87).

[00319] Os polipeptídeos de GLP1 quando posicionados no C-terminal de um construto, tal como nas fórmulas II e III, não são suscetíveis à degradação de DPP-4. Portanto, a substituição de alanina em glicina ou serina não é necessária para polipeptídeos de GLP1 posicionados no C-terminal. Consequentemente, GLP1 do tipo selvagem (7-37) (SEQ ID NO: 85) pode ser usado no C-terminal.

[00320] O ligante pode ser um ligante flexível, não estrutural, tal como um ligante rico em glicina e serina. Uma extensão flexível pode ser adicionada ao C-terminal do polipeptídeo contíguo. A extensão pode compreender um resíduo de glicina (SEQ ID NO: 88), dois resíduos de glicina (SEQ ID NO: 89), três resíduos de glicina (SEQ ID NO: 90), quatro resíduos de glicina (SEQ ID NO: 91), cinco resíduos de glicina (SEQ ID NO: 92), seis resíduos de glicina (SEQ ID NO: 93), sete resíduos de glicina (SEQ ID NO: 94), oito resíduos de glicina (SEQ ID NO: 95), ou mais resíduos de glicina.

Exemplo 6

Proteínas de fusão de GLP1 e Fc de IgG de felino

[00321] As sequências nucleotídicas que codificam (1) um polipep-

tídeo contíguo de Fórmula I tendo uma sequência de sinal, GLP1-G8 (7-35) (SEQ ID NO: 87), um ligante flexível, e Fc de IgG2 de felino do tipo selvagem (ssGLP1-G8_I_WTfelIgG2; SEQ ID NO: 96); e (2) um polipeptídeo contíguo de Fórmula III tendo uma sequência de sinal, GLP1-G8 (7-35) (SEQ ID NO: 87), GLP1 (7-35) (SEQ ID NO: 89), dois ligantes flexíveis, uma extensão C-terminal 2-G e Fc de IgG2 de felino do tipo selvagem (ssGLP1-G8/GLP1-2G_III_WTfelIgG2; SEQ ID NO: 97) foram sintetizados e clonados em vetores de expressão de mamífero separados. O Fc de IgG2 de felino do tipo selvagem (SEQ ID NO: 16) foi escolhido com base em sua baixa ou nenhuma ligação a C1Q para atividade complementar reduzida e ligação à proteína A para facilidade de purificação.

[00322] Os vetores resultantes foram separadamente transfectados a células CHO. O sobrenadante contendo os polipeptídeos contíguos sem o peptídeo de sinal (SEQ ID NOs: 24 e 23) foi coletado e filtrado. Ambas as proteínas foram purificadas por afinidade usando uma coluna de proteína A (resina de atividade da proteína A CaptivA®, Repligen). As proteínas foram determinadas como monoméricas conforme avaliado pela filtração em gel HPLC. No entanto, a análise SDS-PAGE mostrou que uma porcentagem de ambos os polipeptídeos contíguos migrou para a mesma posição no gel na ausência e presença de agente de redução (DTT) (Figura 2A). Este resultado sugere que a dobradiça de Fc de IgG2 de felino do tipo selvagem, que tem apenas um par de resíduos de cisteína, pode não ser suficiente para formar uma ligação dissulfeto eficaz.

[00323] A análise da modelagem da proteína tridimensional de várias estruturas de dobradiça ortóloga foi usada para determinar os locais aproximados para modificar a dobradiça de IgG2 de felino para aumentar a formação de dissulfeto. Para aumentar a formação de dissulfeto na dobradiça de IgG2 de felino, a sequência da dobradiça pode

ser modificada através da substituição de um aminoácido com cisteína. Por exemplo, um Fc de IgG2 de felino variante (SEQ ID NO: 17) tendo uma dobradiça modificada foi preparado através da substituição de Gly com Cys em uma posição de aminoácido correspondendo à posição 14 da SEQ ID NO: 16. Os polipeptídeos contíguos correspondentes ssGLP1-G8_I_VARfelIgG2 (SEQ ID NO: 39) e ssGLP1-G8/GLP1-2G _III_WTfelIgG2 (SEQ ID NO: 38) compreendendo Fc de IgG de felino variante da SEQ ID NO: 17 foram designados, expressados em células CHO e purificados através de cromatografia de proteína A. As sequências de aminoácidos das proteínas secretadas depois da clivagem da sequência de sinal são SEQ ID NOs 26 e 25, respectivamente. A análise SDS-PAGE dos construtos de IgG2 de felino variante mostrou uma diminuição na quantidade de proteína na faixa de menor peso molecular na ausência do agente de redução comparado com os construtos de IgG2 de felino do tipo selvagem (comparar Figura 2 B com a Figura 2A). Esses resultados sugerem que o pareamento covalente de Fc foi melhorado para ambos os construtos de IgG2 de felino variante.

[00324] Além do mais, fluorimetria de varredura diferencial foi usada para avaliar a estabilidade dos polipeptídeos contíguos em vários pH, conforme refletido pela temperatura média do ponto de fusão (n=3) (Tabela 9, abaixo). A estabilidade aumentada da dobradiça de IgG2 de felino variante é mais evidente no pH 6. Por exemplo, os construtos tendo IgG2 de felino variante (SEQ ID NOs: 25 e 26) exibiram uma T_m mais alta em pH 6 (56,9 e 59,7 °C) do que os construtos correspondentes tendo IgG2 de felino do tipo selvagem (SEQ ID NOs: 23 e 24), os quais tinham uma T_m de 55,2 e 56,9 °C, respectivamente.

Tabela 9.

Construto (10 µg)	Temperatura média do ponto de fusão (T _m °C) (n=3)					
	pH 3	pH 4	pH 5	pH 6	pH 7	pH 8
GLP1-G8/GLP1-2G_III_ WTfelgG2 (SEQ ID NO:23)	NC	NC	NC	55,2	55,7	54,2
GLP1-G8_I_ WTfelgG2 (SEQ ID NO:24)	NC	NC	48,5	56,9	59,9	59
GLP1-G8/GLP1-2G_III_ WTfelgG2 (SEQ ID NO:25)	NC	NC	NC	56,9	55	52,5
GLP1-G8_I_ VARfelgG2 (SEQ ID NO:26)	NC	NC	53,1	59,7	59,9	58,2

NC = sem curva porque nenhum ponto de transição distinto foi observado.

[00325] Os polipeptídeos contíguos das Fórmulas I, II e III compreendendo GLP1-S8 (7-35) (SEQ ID NO: 86) em vez de GLP1-G8 (7-35) (SEQ ID NO: 87) podem ser similarmente designados e preparados. Por exemplo, ssGLP1-S8_I_ WTfelgG2 (SEQ ID NO: 40), GLP1-S8_I_ WTfelgG2 (SEQ ID NO: 28), ssGLP1-S8/GLP1-3G_III_ WTfelgG2 (SEQ ID NO: 37) e GLP1-S8/GLP1-3G_III_ WTfelgG2 (SEQ ID NO: 27) podem ser preparados. Os construtos similares tendo variante em vez de Fc de IgG de felino do tipo selvagem, tais como GLP1-S8_I_ VARfelgG2, GLP1-S8_I_ VARfelgG2, GLP1-S8/GLP1-2G_III_ VARfelgG2 e GLP1-S8/GLP1-3G_III_ VARfelgG2, também podem ser preparados.

[00326] Enquanto Fc de IgG2 felino foi usado neste exemplo, os polipeptídeos contíguos das Fórmulas I, II e III compreendendo Fc de IgG1a ou Fc de IgG1b felino em vez de IgG2 podem ser designados e preparados. Por exemplo, polipeptídeos contíguos similares tendo Fc de IgG1a de felino do tipo selvagem, Fc de IgG1b de felino do tipo selvagem, Fc de IgG1a de felino variante ou Fc de IgG1b de felino variante (SEQ ID NOs: 80 a 83, respectivamente), podem ser designados e preparados.

Exemplo 7

Proteínas de fusão de GLP1 e Fc de IgG de canino

[00327] Vários polipeptídeos contíguos de fórmula I, II e III compreendendo um GLP1 variante e um Fc de IgG de canino podem ser

designados e preparados. Por exemplo, um Fc de IgGD de canino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 7 ou SEQ ID NO: 62) pode ser escolhido com base na sua baixa ou nenhuma ligação a C1q para atividade complementar reduzida e ligação à proteína A para facilidade de purificação. Além disso, um ligante flexível, não estrutural, tal como um ligante rico em glicina e/ou serina, pode ser usado.

[00328] GLP1-G8_I_VARcalgGD (SEQ ID NO: 30) e GLP1-S8_I_VARcalgGD (SEQ ID NO: 32) são exemplos de polipeptídeos contíguos de fórmula I compreendendo (1) seja GLP1-G8 (7-35) ou GLP1-S8 (7-35), (2) um ligante flexível, e (3) um Fc de IgGD de canino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 7). GLP1-G8/GLP1-3G_III_VARcalgGD (SEQ ID NO: 29) e GLP1-S8/GLP1-3G_III_VARcalgGD (SEQ ID NO: 31) são exemplos de polipeptídeos contíguos de fórmula III compreendendo (1) seja GLP1-G8 (SEQ ID NO: 87) ou GLP1-S8 (SEQ ID NO: 86), (2) GLP1 (7-35) (SEQ ID NO: 61), (3) dois ligantes flexíveis, (4) uma extensão 3G C-terminal, e (5) um Fc de IgGD de canino variante.

[00329] Os polipeptídeos contíguos podem ser designados com uma sequência de sinal, um polipeptídeo de GLP1 diferente (por exemplo, SEQ ID NO: 85, 86, 87, 98, or 99), ou diferentes modificações ao Fc de IgG de canino. Os exemplos com as referidas variações incluem ssGLP1-S8/GLP1-2G_III_VARcalgGD (SEQ ID NO: 41), ssGLP1-G8/GLP1-2G_III_VARcalgGD (SEQ ID NO: 42), ssGLP1-S8/GLP1-3G_III_VARcalgGD (SEQ ID NO: 43), GLP1-S8/GLP1-2G_III_VARcalgGD (SEQ ID NO: 105) e GLP1-G8/GLP1-2G_III_VARcalgGD (SEQ ID NO: 106).

[00330] Além do mais, os polipeptídeos contíguos de Fórmulas I, II e III podem compreender um IgGD de canino do tipo selvagem ou um IgGA, IgGB ou IgGC de canino variante ou do tipo selvagem, em vez de um IgGD de canino variante. Por exemplo, polipeptídeos contíguos

similares podem ser designados e preparados tendo um Fc de IgGA, Fc de IgGB, Fc de IgGC ou Fc de IgGD de canino do tipo selvagem (por exemplo, SEQ ID NO: 1, 2, 3 ou 4, respectivamente). Os exemplos adicionais incluem polipeptídeos contíguos compreendendo um Fc de IgGA de canino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 5 ou 60), um Fc de IgGB de canino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 78), ou um Fc de IgGC de canino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 6, 61, 79 ou 84).

[00331] GLP1-G8/GLP1-3G_III_VARcalgGD (SEQ ID NO: 29) e GLP1-G8_I_ VARcalgGD (SEQ ID NO: 30) foram expressados separadamente em células CHO e os sobrenadantes contendo as proteínas coletadas e filtradas. Ambos os polipeptídeos contíguos foram purificados por afinidade pela cromatografia de proteína A. Os perfis de SDS-PAGE dos dois polipeptídeos contíguos na ausência e presença de agente de redução (DTT) foram comparados e os resultados sugeriram que a ligação de dissulfeto de Fc foi efetivamente formada para ambos os polipeptídeos (dados não mostrados).

Exemplo 8

Proteínas de fusão de GLP1 e de Fc de IgG de equino

[00332] Vários polipeptídeos contíguos de fórmula I, II e III compreendendo um GLP1 variante e um Fc de IgG de equino podem ser designados e preparados. Por exemplo, um Fc de IgG2 de canino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 19, 71 ou 72) pode ser escolhido com base em sua baixa ou nenhuma ligação a C1q para atividade complementar reduzida e ligação à proteína A para facilidade de purificação. Além disso, um ligante flexível, não estrutural, tal como um ligante rico em glicina e/ou serina, pode ser usado.

[00333] GLP1-G8_I_VAREqIgG2 (SEQ ID NO: 34) e GLP1-S8_I_VAREqIgG2 (SEQ ID NO: 36) são exemplos de polipeptídeos contíguos de fórmula I compreendendo (1) seja GLP1-G8 ou GLP1-S8,

(2) um ligante flexível, e (3) um Fc de IgG2 de equino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 19). GLP1-G8/GLP1-3G_III_VAREqlgG2 (SEQ ID NO: 33) e GLP1-S8/GLP1-3G_III_VAREqlgG2 (SEQ ID NO: 35) são exemplos de polipeptídeos contíguos de fórmula III compreendendo (1) seja GLP1-G8 (7-35) (SEQ ID NO: 87) ou GLP1-S8 (7-35) (SEQ ID NO: 86), (2) GLP1 (7-35) (SEQ ID NO: 61), (3) dois ligantes flexíveis, (4) uma extensão 3G C-terminal, e (5) um Fc de IgGD de equino variante.

[00334] Os polipeptídeos contíguos podem ser designados com uma sequência de sinal, um análogo de GLP1 diferente (por exemplo, SEQ ID NO: 86, 87, 98 ou 99), uma extensão de glicina (por exemplo, SEQ ID NO: 88 a 95) ou modificações adicionais ao Fc de IgG de equino. Os exemplos com as referidas variações incluem ssGLP1-G8/GLP1-3G_III_VAREqlgG2 (SEQ ID NO: 44), ssGLP1-G8_I_VAREqlgG2 (SEQ ID NO: 45), ssGLP1-S8/GLP1-3G_III_VAREqlgG2 (SEQ ID NO: 46) e ssGLP1-S8_I_VAREqlgG2 (SEQ ID NO: 47).

[00335] Além do mais, os polipeptídeos contíguos das Fórmulas I, II e III podem compreender uma IgG2 de equino do tipo selvagem, ou uma IgG1, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6, IgG7 do tipo selvagem ou variante, em vez de uma IgG2 de equino variante. Por exemplo, polipeptídeos contíguos similares podem ser designados e preparados tendo um Fc de IgG1 de equino do tipo selvagem (por exemplo, SEQ ID NO: 63), Fc de IgG2 (por exemplo, SEQ ID NO: 18 ou 64), Fc de IgG3 (por exemplo, SEQ ID NO: 65), Fc de IgG4 (por exemplo, SEQ ID NO: 66), Fc de IgG5 (por exemplo, SEQ ID NO: 67), Fc de IgG6 (por exemplo, SEQ ID NO: 68), ou Fc de IgG7 (por exemplo, SEQ ID NO: 69). Os exemplos adicionais incluem polipeptídeos contíguos compreendendo um Fc de IgG1 de equino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 70), um Fc de IgG3 de equino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 73), um Fc de

IgG4 de equino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 74), um Fc de IgG5 de equino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 75), um Fc de IgG6 de equino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 76), ou um Fc de IgG7 de equino variante (por exemplo, SEQ ID NO: 77).

[00336] As sequências nucleotídicas codificando ssGLP1-G8/GLP1-3G_III_VAREqlgG2 (SEQ ID NO: 44) e ssGLP1-G8_I_VAREqlgG2 (SEQ ID NO: 45) foram sintetizadas e clonadas em vetores de expressão de mamífero separados. Os vetores resultantes foram separadamente transfectados em células CHO. O sobrenadante contendo os polipeptídeos contíguos em seguida à clivagem do peptídeo de sinal (SEQ ID NOs: 103 e 104) foi coletado e filtrado. Ambas as proteínas foram purificadas por afinidade usando uma coluna de proteína A (resina de atividade da proteína A CaptivA®, Repligen) foram expressadas separadamente em células CHO e os sobrenadantes contendo as proteínas coletados e filtrados. Ambos os polipeptídeos contíguos foram purificados por afinidade através da cromatografia da proteína A. Os perfis de SDS-PAGE dos dois polipeptídeos contíguos na ausência e presença de agente de redução (DTT) foram comparados e os resultados sugeriram que a ligação de dissulfeto de Fc foi efetivamente formada para ambos os polipeptídeos (dados não mostrados).

Exemplo 9

Expressão e purificação de domínio solúvel N-terminal de GLP1R de felino

[00337] O domínio N-terminal de GLP1R de felino maduro (SEQ ID NO: 49) responsável pela ligação de GLP1 a GLP1R foi identificado a partir da sequência de aminoácido de GLP1R de comprimento total de felino (SEQ ID NO: 48). As sequências nucleotídicas que codificam (1) uma sequência de sinal, GLP1R N-terminal de felino, Fc humano e um marcador poly-His (ssFeGLP1R-N-huFc_PolyHis; SEQ ID NO: 50) e

(2) uma sequência de sinal, GLP1R N-terminal de felino e um marcador poly-His (ssFeGLP1R-N_polyHis; SEQ ID NO: 51) foram sintetizados e clonados em vetores de expressão de mamífero separados. Os vetores resultantes foram transfectados separadamente para células CHO. O sobrenadante contendo os polipeptídeos foi coletado e filtrado. As proteínas foram purificadas por afinidade usando uma coluna Ni-Sepharose ou coluna de proteína A (resina de afinidade da proteína A Captiva®, Repligen) para o construto huFc. Ambas as proteínas foram usadas para a ligação funcional de GLP1 e ELISAs.

Exemplo 10

Cinética de ligação da proteína de fusão de GLP1

[00338] A afinidade de ligação de GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 26) a FeGLP1R-N-huFc_PolyHis foi avaliada usando interferometria de biocamada (Octet). Em resumo, FeGLP1R-N-huFc_PolyHis foi biotinizado, a biotina livre não reagida foi removida, e a proteína biotinizada foi capturada nas pontas do sensor de estreptavidina. A associação de diferentes concentrações de GLP1-G8_I_VARfelgG2 foi monitorada por noventa segundos. A dissociação foi monitorada por 600 segundos. Uma curva em branco do tampão é subtraída para corrigir qualquer desvio. Os dados são ajustados para um modelo de ligação 1:1 usando software de análise de dados ForteBio™ para determinar a k_{on} , k_{off} e a K_d . O tampão para diluições e todas as etapas de ligação foi de: fosfato 20 mM, NaCl 150 mM, pH 7,2. A K_d entre domínio N-terminal de GLP1R de felino e GLP1-G8_I_VARfelgG2 foi entre $8,0 \times 10^{-9}$ e 16×10^{-9} M.

Exemplo 11

Bioatividade da proteína de fusão de GLP1 em um ensaio baseado em célula

[00339] A linhagem celular CHOK-1-GL1R (Discoverx, cat# 95-0062C2), uma linhagem celular ovariana de hamster que superex-

pressa receptores de peptide-1 do ligante glucagon humano acoplado a Gs (GLP1R) na superfície celular, foi usada para medir a atividade celular de GLP1 com um kit de bioensaio cAMP Hunter (Discoverx, Cat# 95-0062Y2). As células foram colocadas em placas em uma placa de 96 poços e incubadas a 37°C, 5% de CO₂ por 24 horas. As células foram então tratadas com um agonista de controle— seja GLP1 humano (37 a.a.) (Prospec, Cat# HOR-236) ou extendina-4 (Discoverx, Cat# 92-1115)—ou um polipeptídeo contíguo compreendendo um GLP1 variante em uma série de diluições de 3 vezes seguida por incubação a 37°C por 30 min. Os polipeptídeos contíguos testados foram GLP1-G8/GLP1-2G_III_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 25) e GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 26).

[00340] Mediante a ligação de GLP1 ao receptor de GLP1R acoplado a GS, Gs estimula adenilato ciclase para gerar cAMP. No final da incubação, o reagente de anticorpo cAMP e solução de detecção de trabalho de cAMP, que contém tampão de lise, cAMPs conjugados ao pequeno fragmento de β -galactosidase (β -gal) e substratos, foram adicionados às células. As células foram incubadas no escuro por 1 hora em temperatura ambiente para permitir que a reação de imunocompetição ocorresse entre cAMPs endogenamente gerados e cAMPs conjugados ao pequeno fragmento de β -gal para a ligação ao anticorpo de cAMP.

[00341] No final da incubação por 1 hora, a solução A de cAMP contendo grandes fragmentos de β -gal, que pode se complementar com os cAMPs de pequeno fragmento de β -gal livres (sem ligação ao anticorpo), para formar enzimas funcionais, foram adicionados ao lisado celular. O lisado foi incubado por 3 a 6 horas no escuro em temperatura ambiente para permitir que β -gal hidrolise o substrato e gere sinais luminescentes.

[00342] Quanto mais cAMPs de fragmento pequeno de β -gal livres

não ligados permanecerem, mais enzimas de β -gal funcionais se formam. Portanto, a quantidade de sinal produzido é diretamente proporcional à quantidade de cAMP no lisado celular. No final da incubação, a luminescência foi lida em uma leitora de microplacas Synergy HT (Biotek, Winooski, VT). Os EC50s foram calculados com um software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc. La Jolla, USA).

[00343] A Figura 3 mostra um gráfico das unidades de luz relativa (RLU) versus a concentração para dada amostra testada. Os EC50s são listados na tabela 10, abaixo. Ambos GLP1-G8/GLP1-2G_III_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 25) e GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 26) são mais ativos do que GLP1 (7-37) e extendina-4. GLP1-G8/GLP1-2G_III_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 25) é mais potente do que GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 26), sugerindo que o GLP1 C-terminal possa contribuir com atividade adicional.

Tabela 10.

amostra	EC 50 (nM)
GLP1 (7-37)	0,1449
Extendina-4	0,4596
GLP1-G8/GLP1-2G_III_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 25)	0,01751
GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 26)	0,02806

Exemplo 12

Estabilidade a longo prazo de proteína de fusão de GLP1

[00344] GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 26) foi armazenado em PBS, pH7.2 em uma concentração de 1,3 mg/mL, colocado em tubo Eppendorf de 1,5 ml e armazenado a 2-8 °C por um ano (Lote 2-29-2016). GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 26) também foi armazenado em PBS, pH7.2 em uma concentração de 10 mg/mL, colocado em um tubo Eppendorf de 1,5 ml, e armazenado a 2-8 °C por um dia (Lote 2-2-2017). Para avaliar a estabilidade, a amostra armazenada foi analisada pelo ensaio baseado em célula usando a mesma linhagem

celular CHOK-1-GL1R (Discoverx, cat # 95-0062C2) descrita no Exemplo 11, porém a atividade celular foi avaliada usando um ensaio cAMP-Glo™ Max (Promega, Cat# PAV1682).

[00345] As células CHOK-1-GL1R foram colocadas em placa em uma placa de 96 poços (Corning, Cat# 3610) em uma densidade de 20,000 células por poço em meio F-12K (ATCC, Cat# ATCC® 30-2004) suplementado com soro bovino fetal a 10%, termo-inativadas (Sigma, Cat#2868) e incubadas a 37°C, 5% CO₂ por 24 horas. As células foram então estimuladas com um agonista de controle GLP1 humano (37 a.a.) (Prospec, Cat# HOR-236), Lote 2-20-2016 ou Lote 2-2-2017 em uma série de diluições de 3 vezes com meio livre de soro seguido pela adição de tampão de indução completo o qual contém MgCl₂ até uma concentração final de 20 mM, isobutil-1-metilxantina (IBMX) (Sigma-Aldrich Cat.# I7018) até uma concentração final de 500 µM e Ro 20-1724 [4-(3-butoxi-4-metoxi-benzil) imidazolidona] (Sigma Aldrich, Cat.# B8279) até uma concentração final de 100 µM.

[00346] As células foram incubadas em temperatura ambiente por 30 minutos. Neste processo, mediante a ligação de GLP1 ao receptor de GLP1R acoplado a GS, Gs estimula adenilato ciclase para gerar cAMP. No final da incubação, a solução de detecção de cAMP, que contém uma holoenzima de proteína quinase A inativa, substrato de proteína quinase A e tampão de lise, foi adicionada às células. As placas colocadas em um agitador orbital por 1–2 minutos e depois incubadas em temperatura ambiente (23°C) por 20 minutos. cAMP celular ativar a proteína quinase A através de ligação de suas subunidades inibidoras reguladoras e liberar as subunidades catalíticas. As subunidades catalíticas livres catalisam a transferência do fosfato terminal de ATP para o substrato da proteína quinase A, consumindo ATP celular no processo. No final da incubação, um reagente de Kinase-Glo® baseado em luciferase foi adicionado aos lisados celulares

e as placas foram agitadas em um agitador orbital por 2 min seguido pela incubação no escuro em temperatura ambiente por 10 min.

[00347] A mono-oxigenação de luciferina foi catalisada por luciferase na presença de Mg^{2+} e ATP que se apresentou no lisado celular, resultando em um sinal luminescente proporcional à quantidade de ATP nas células. No final da incubação de 10 min, a placa foi lida em um leitora de microplacas Synergy HT (Biotek, Winooski, VT). A luminescência é proporcional aos níveis de ATP, mas inversamente proporcional aos níveis de cAMP. Sendo assim, à medida que a concentração de cAMP aumenta, a luminescência diminui.

[00348] A Figura 4 mostra os resultados do ensaio à base de célula como um gráfico de luminescência versus concentração para Lote 2-29-2016 comparado ao Lote 2-2-2017 e GLP1 (31 a.a.). A amostra de GLP1-G8_I_VARfelgG2 manteve atividade celular depois de armazenamento em PBS a 2-8 °C por um ano.

Exemplo 13

Estabilidade do soro de proteína de fusão de GLP1

[00349] GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 26) foi armazenada em PBS, pH7.2 com soro felino a 37°C por 24 horas para testar a estabilidade do soro in vitro. O ensaio de base celular foi realizado conforme descrito no Exemplo 12 e os resultados sugeriram que a atividade foi mantida (dados não mostrados). Além disso, nenhuma degradação visível foi observada pela análise de Western blot (Figura 5).

Exemplo 14

Farmacocinética da proteína de fusão de GLP1 *in vivo*

[00350] GLP1-G8_I_VARfelgG2 (SEQ ID NO: 26) foi administrado como uma única dose (2 mg/kg) através de injeção subcutânea a 5 gatos. As amostras de soro foram tomadas antes do tempo de dosagem (tempo 0) e em 4 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas,

72 horas e 168 horas. A concentração de GLP1-G8_I_VARfelgG2 nas amostras de soro foi medida por ELISA quantitativo. O polipeptídeo GLP1-G8_I_VARfelgG2 com um limite de detecção de 4 ng/mL foi usado como uma referência. A concentração do soro de GLP1-G8_I_VARfelgG2 foi colocada em gráfico em oposição ao tempo (Figura 6). A meia-vida média do soro ($t_{1/2}$) de GLP1-G8_I_VARfelgG2 foi de 39 horas. O T_{max} médio foi de 22 horas, o C_{max} médio foi de 12 µg/mL, e a área média sob a curva (AUC) foi de cerca de 950 µg(h)/mL.

[00351] O ELISA quantitativo usou um anticorpo anti-GLP1 (4F3, Novus Biologicals, Catalog No. NBP1-97413) e um anticorpo conjugado de IgG-Fc, HRP de cabra anti-gato (Bethyl Laboratories, Inc., Catalog No. A20-117P) para quantificação de GLP1-G8_I_VARfelgG2 nas amostras de soro felino a partir do estudo farmacocinético *in vivo*. Uma placa de 96 poços foi revestida com um anticorpo anti-GLP1 (5 µg/mL em tampão de revestimento, 100 µl/poço). A placa foi vedada e incubada de um dia para o outro a 4°C. A placa foi lavada em triplicata com 1X TBST (10X TBST, Teknova, Catalog No. T9511) e o tampão de bloqueio foi adicionado. Depois da remoção do tampão de bloqueio, diluições seriais de padrão de referência e amostras no tampão de bloqueio foram adicionadas (100 µl/poço) e a placa foi incubada por 2 horas em temperatura ambiente. A placa foi lavada em triplicata com 1X TBST e anticorpo de Fc de IgG de cabra anti-gato foi adicionado (0,1 µg/mL em tampão de bloqueio, 100 µl/poço). Depois da incubação por 1 hora em temperatura ambiente, a placa foi lavada 5 vezes com 1X TBST. O substrato de TMB (ScyTek, Catalog No. TM1999) foi adicionado (100 µl/poço) e deixado incubar em temperatura ambiente por 1 minuto. A reação foi parada pela adição de H₂SO₄ 2 M (50 µl/poço). A absorvência em 450 nm foi medida e a concentração de GLP1-G8_I_VARfelgG2 nas amostras de soro calculada.

[00352] Além do mais, a concentração de GLP1-G8_I_VARfelgG2

nas mesmas amostras de soro (sem inibidor de DPP-4 adicionado) foi avaliada usando um ensaio de atividade de base celular. A mesma linhagem celular de CHOK-1-GL1R (Discoverx, cat # 95-0062C2) e o ensaio cAMP-Glo™ Max (Promega, Cat# PAV1682) descritos no Exemplo 12 foram usados. Neste exemplo, no entanto, as células foram estimuladas com um agonista de controle GLP1 humano (37 a.a.) (Prospec, Cat# HOR-236) ou amostras de soro de gato tomadas antes da dosagem (tempo 0) e em 4 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas e 168 horas diluídas em meio livre de soro (diluições de 5%; 0,5% e 0,05%). A concentração de GLP1-G8_I_VARfelgG2 em cada amostra foi calculada usando SoftMax pro 7 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). A concentração média de GLP1-G8_I_VARfelgG2 para os 5 gatos foi colocada em gráfico em oposição ao tempo (Figura 7). O AUC médio foi de cerca de 840 µg(h)/mL e o t_{1/2} médio foi de 36 horas. As concentrações calculadas a partir do ensaio de atividade de base celular são consistentes com as concentrações obtidas a partir de ELISA, que sugere que o GLP1 variante detectado por ELISA é biologicamente ativo.

Exemplo 15

GLP1, glucagon e proteínas de fusão de Fc de IgG

[00353] Para investigar um receptor de GLP1 de longa ação e agonista duplo do receptor de glucagon, os polipeptídeos contíguos compreendendo um polipeptídeo de GLP1, um polipeptídeo de glucagon, e um polipeptídeo Fc de IgG tendo os seguintes construtos foram designados:

Fórmula (IV): GLP1—L1—Fc—L2—Gluc; e

Fórmula (V): Gluc—L1—Fc—L2—GLP1,

em que GLP1 é um polipeptídeo de GLP1, Gluc é um polipeptídeo de glucagon, L1 e L2 são ligantes, e Fc é um polipeptídeo Fc de IgG.

[00354] Conforme discutido acima, GLP1 foi modificado para ser

resistente a DPP-4 ao substituir alanina seja com glicina ou serina em uma posição correspondendo à posição 8 de GLP1 do tipo selvagem (7-37) (SEQ ID NO: 85). Além disso, o GLP1 resistente a DPP-4 foi ainda modificado pela remoção dos dois aminoácidos C-terminais para gerar polipeptídeos de GLP1-S8 variante (7-35) (SEQ ID NO: 86) e GLP1-G8 variante (7-35) (SEQ ID NO: 87).

[00355] Os polipeptídeos de GLP1 quando posicionados no C-terminal de um construto, tal como na Fórmula (V), não são suscetíveis de degradação de DPP-4. Portanto, a substituição de alanina em glicina ou serina não é necessária para polipeptídeos de GLP1 posicionados no C-terminal. Consequentemente, GLP1 do tipo selvagem (7-37) (SEQ ID NO: 85) pode ser usado no C-terminal.

[00356] O ligante pode ser um ligante flexível, não estrutural, tal como um ligante rico em glicina e serina. Uma extensão flexível pode ser adicionada ao C-terminal do polipeptídeo contíguo. A extensão pode compreender um resíduo de glicina (SEQ ID NO: 88), dois resíduos de glicina (SEQ ID NO: 89), três resíduos de glicina (SEQ ID NO: 90), quatro resíduos de glicina (SEQ ID NO: 91), cinco resíduos de glicina (SEQ ID NO: 92), seis resíduos de glicina (SEQ ID NO: 93), sete resíduos de glicina (SEQ ID NO: 94), oito resíduos de glicina (SEQ ID NO: 95), ou mais resíduos de glicina.

[00357] O polipeptídeo contíguo pode compreender um polipeptídeo de glucagon do tipo selvagem (por exemplo, SEQ ID NO: 21) ou um polipeptídeo de glucagon variante.

[00358] O polipeptídeo contíguo pode compreender um Fc de IgG humano ou um Fc de IgG de uma espécie de animal de companhia, tal como canino, felino ou equino. O subtipo de Fc de IgG usado pode ser baseado em ter baixa ou nenhuma atividade de ligação a C1q e/ou ter capacidade de ligação à proteína A. Por exemplo, um Fc de IgG de humano, canino, equino ou felino do tipo selvagem ou variante tendo

baixa ou nenhuma ligação a C1q e/out endo capacidade de ligação a proteína A pode ser usada (por exemplo, SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83 ou 84).

[00359] Os polipeptídeos contíguos exemplificadores compreendendo um polipeptídeo de GLP1, um polipeptídeo de glucagon, e um polipeptídeo Fc de IgG de felino incluem GLP1-G8/Gluc-3G_IV_WTfelgG2 (SEQ ID NO: 52) e Gluc/GLP1-2G_V_WTfelgG2 (SEQ ID NO: 53).

[00360] Os polipeptídeos contíguos exemplificadores compreendendo um polipeptídeo de GLP1, um polipeptídeo de glucagon, e um polipeptídeo Fc de IgG de canino incluem GLP1-G8/Gluc-4G_IV_VARcalgGD (SEQ ID NO: 54) e Gluc/GLP1-3G_V_VARcalgGD (SEQ ID NO: 55).

[00361] Os polipeptídeos contíguos exemplificadores compreendendo um polipeptídeo de GLP1, um polipeptídeo de glucagon, e um polipeptídeo Fc de IgG de equino incluem GLP1-G8/Gluc-4G_IV_VAREqlgGD (SEQ ID NO: 56) e Gluc/GLP1-3G_V_VAREqlgGD (SEQ ID NO: 57).

[00362] Os polipeptídeos contíguos exemplificadores compreendendo um polipeptídeo de GLP1, um polipeptídeo de glucagon, e um polipeptídeo Fc de IgG humano incluem GLP1-G8/Gluc-4G_IV_hulgG4 (SEQ ID NO: 8) and Gluc/GLP1-3G_V_hulgG4 (SEQ ID NO: 59).

Exemplo 16

Polipeptídeos de Fc de IgG variante para formação de dissulfeto de dobradiça aumentada

[00363] A análise da modelagem de proteína tridimensional adicional de várias estruturas de dobradiça ortóloga foi usada para modificar dobradiças de IgG de felino e equino para aumentar a formação

de dissulfeto. Para aumentar a formação de dissulfeto na dobradiça de IgG de felino, a sequência da dobradiça pode ser modificada através da substituição de lisina com prolina em uma posição correspondendo à posição 16 de IgG2 de felino (SEQ ID NO: 16), de IgG1a de felino (SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117), ou de IgG1b de felino (SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118) (por exemplo, K16P). Exemplos de sequências de aminoácido de polipeptídeos de IgG de felino variantes tendo uma dobradiça modificada incluem SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126 e SEQ ID NO: 127.

[00364] Para aumentar a formação de dissulfeto na dobradiça de IgG de equino, a sequência da dobradiça pode ser modificada através da substituição de cisteína com serina em uma posição correspondendo à posição 3 de um IgG de equino (por exemplo, Fc de IgG2 (SEQ ID NO: 129)) e/ou substituição de glutamina com prolina em uma posição correspondendo à posição 20 de um IgG de equino (por exemplo, Fc de IgG2 (SEQ ID NO: 129) (por exemplo, C3S, Q20P). Exemplos de sequências de aminoácido de polipeptídeos de IgG de equino variantes tendo uma dobradiça modificada incluem SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134 e SEQ ID NO: 135.

Exemplo 17

Polipeptídeos de Fc de IgG variante para produção de recombinante aumentada e/ou formação de dissulfeto de dobradiça aumentada

[00365] A modelagem de proteína tridimensional foi usada para produzir polipeptídeos de Fc de IgG variantes de felino e equino compreendendo sequências a partir da região de dobradiça de um diferente isótipo de IgG para produção recombinante aumentada e formação de dissulfeto de dobradiça melhorada. Os polipeptídeos de Fc de IgG2 de felino variantes podem ser preparados os quais compreendem as sequências a partir da região de dobradiça de IgG1a ou

IgG1b de felino (por exemplo, SEQ ID NO: 125). Além disso, os polipeptídeos de Fc de IgG2 de equino variantes podem ser preparados os quais compreendem sequências a partir da região de dobradiça de IgG1 de equino (por exemplo, SEQ ID NO: 19).

[00366] Os níveis de produção recombinante de polipeptídeos de Fc de IgG variante e/ou níveis de formação de dissulfeto de dobradiça podem ser determinados e comparados com aquele de um outro Fc de IgG através da análise SDS-PAGE sob condições de redução e não redução (por exemplo, o Fc de IgG do tipo selvagem correspondente do mesmo ou de diferente isótipo, ou um Fc de IgG do tipo selvagem ou variante de um outro animal de companhia, etc.).

REIVINDICAÇÕES

1. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende um polipeptídeo Fc de IgG variante compreendendo pelo menos uma modificação de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem de uma espécie de animal de companhia, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação aumentada à proteína A relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem.

2. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende um polipeptídeo Fc de IgG variante compreendendo pelo menos uma modificação de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem de uma espécie de animal de companhia, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação reduzida a C1q e/ou CD16 relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem.

3. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante se liga a C1q e/ou CD16 com uma constante de dissociação (K_d) maior do que 5×10^{-6} M, maior do que 1×10^{-5} M, maior do que 5×10^{-5} M, maior do que 1×10^{-4} M, maior do que 5×10^{-4} M, or maior do que 1×10^{-3} M, conforme medido por interferometria de biocamada.

4. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante tem afinidade de ligação aumentada à proteína A relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem.

5. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante se liga à proteína A com uma constante de dissociação (K_d) menor do que 5×10^{-6} M, menor do que 1×10^{-6} M, menor do que 5×10^{-7} M, menor do que 1×10^{-7} M, menor do que 5×10^{-8} M, menor do que 1×10^{-8} M, menor do que 5×10^{-9} M, menor do que 1×10^{-9} M, menor do que 5×10^{-10} M, menor do que 1×10^{-10} M, menor do

que 5×10^{-11} M, menor do que 1×10^{-11} M, menor do que 5×10^{-12} M, ou menor do que 1×10^{-12} M, conforme medido por interferometria de biocamada.

6. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a espécie de animal de companhia é canina, felina ou equina.

7. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem é

a) um Fc de IgG-A, Fc de IgG-B, Fc de IgG-C ou Fc de IgG-D de canino;

b) um Fc de IgG1, Fc de IgG2, Fc de IgG3, Fc de IgG4, Fc de IgG5, Fc de IgG6 ou Fc de IgG7 de equino

c) um Fc de IgG1a, Fc de IgG1b, Fc de IgG2 de felino

8. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende um polipeptídeo Fc de IgG variante compreendendo pelo menos uma modificação de aminoácido a uma região dobradiça relativa a um polipeptídeo Fc de IgG felino ou equino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante tem produção recombinante aumentada e/ou formação de dissulfuro de dobradiça aumentada relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem, conforme determinado pela análise SDS-PAGE sob condições de redução e/ou não redução.

9. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de felino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido em uma posição correspondente à posição 16 da SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 117, ou SEQ ID NO:

118;

b) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de equino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido em uma posição correspondente à posição 3 da SEQ ID NO: 129; e/ou

c) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de equino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido em uma posição correspondente à posição 20 da SEQ ID NO: 129.

10. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de felino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 16 da SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 117, ou SEQ ID NO: 118;

b) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de equino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 3 da SEQ ID NO: 129; e/ou

c) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de equino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 20 da SEQ ID NO: 129.

11. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de felino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma prolina em uma posição correspondendo à posição 16 ou na posição 16 da SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 117, ou SEQ ID NO: 118;

b) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de equino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma serina em uma posição correspondendo à posição 3 ou na posição 3 da SEQ ID NO: 129; e/ou

c) pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de equino do tipo selvagem, em que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma prolina em uma posição correspondendo à posição 20 ou na posição 20 da SEQ ID NO: 129.

12. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma região de dobradiça ou uma porção de uma região de dobradiça a partir de um polipeptídeo Fc de IgG de um isótipo diferente.

13. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma região de dobradiça ou uma porção de uma região de dobradiça a partir de um polipeptídeo Fc de IgG-1a de felino do tipo selvagem, de um polipeptídeo Fc de IgG-1b de felino do tipo selvagem ou de um polipeptídeo Fc de IgG1 de equino do tipo selvagem.

14. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc

de IgG variante compreende SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 125 ou SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID N: 134, SEQ ID NO: 135.

15. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 125 ou SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID N: 134, SEQ ID NO: 135.

16. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende um polipeptídeo Fc de IgG2 variante compreendendo pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG2 de felino do tipo selvagem, em que pelo menos uma substituição de aminoácido é uma cisteína, e em que o polipeptídeo Fc de IgG2 variante é capaz de formar pelo menos uma ligação dissulfeto intercadeia adicional relativa ao polipeptídeo Fc de IgG2 de felino do tipo selvagem.

17. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de felino do tipo selvagem, em que pelo menos uma substituição de aminoácido é uma cisteína, e em que o polipeptídeo Fc de IgG variante é capaz de formar pelo menos uma ligação dissulfeto intercadeia adicional relativa ao polipeptídeo Fc de IgG de felino do tipo selvagem.

18. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma cisteína em uma posição correspondendo à posição 8, posição 9, posição 10, posição 11, posição 12, posição 13, posição 14, posição 15, ou posição 16 da SEQ ID NO:

16.

19. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma cisteína em uma posição correspondendo à posição 14 da SEQ ID NO: 16.

20. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma cisteína na posição 14 da SEQ ID NO: 16.

21. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante é pelo menos 90% idêntico, pelo menos 95% idêntico, pelo menos 97% idêntico, ou pelo menos 99% idêntico à sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130,

SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156 ou SEQ ID NO: 157.

22. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende SEQ ID NO: 17.

23. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 17.

24. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 24 da SEQ ID NO: 3;

c) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 4;

d) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 15 da SEQ ID NO: 64, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 203 da SEQ ID NO: 64;

e) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 199 da SEQ ID NO: 67, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 200 da SEQ ID NO: 67; e/ou

f) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 199 da SEQ ID NO: 68, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 200 da SEQ ID NO: 68, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 201 da SEQ ID NO: 68, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 202 da SEQ ID NO: 68.

25. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido na posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 80 da SEQ ID NO:

1, uma substituição de aminoácido na posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma substituição de aminoácido na posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 24 da SEQ ID NO: 3;

c) uma substituição de aminoácido na posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido na posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido na posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido na posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 207 da SEQ ID NO: 4;

d) uma substituição de aminoácido na posição 15 da SEQ ID NO: 64, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 203 da SEQ ID NO: 64;

e) uma substituição de aminoácido na posição 199 da SEQ ID NO: 67, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 200 da SEQ ID NO: 67; e/ou

f) uma substituição de aminoácido na posição 199 da SEQ ID NO: 68, uma substituição de aminoácido na posição 200 da SEQ ID NO: 68, uma substituição de aminoácido na posição 201 da SEQ ID NO: 68, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 202 da SEQ ID NO: 68.

26. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma treonina em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma alanina em uma

posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma treonina em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 24 da SEQ ID NO: 3;

c) uma treonina em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 4;

d) uma treonina ou uma valina em uma posição correspondendo à posição 15 da SEQ ID NO: 64, e/ou uma tirosina ou uma valina em uma posição correspondendo à posição 203 da SEQ ID NO: 64;

e) uma leucina em uma posição correspondendo à posição 199 da SEQ ID NO: 67, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 200 da SEQ ID NO: 67; e/ou

f) uma leucina em uma posição correspondendo à posição 199 da SEQ ID NO: 68, uma histidina em uma posição correspondendo à posição 200 da SEQ ID NO: 68, uma asparagina em uma posição correspondendo à posição 201 da SEQ ID NO: 68, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 202 da SEQ ID NO: 68.

27. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindi-

cações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma treonina na posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma leucina na posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma alanina na posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma glicina na posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma alanina na posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma histidina na posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma treonina na posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma leucina na posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma isoleucina na posição 24 da SEQ ID NO: 3;

c) uma treonina em uma posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma leucina na posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma alanina na posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma glicina na posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma histidina na posição 207 da SEQ ID NO: 4;

d) uma treonina ou uma valina na posição 15 da SEQ ID NO: 64, e/ou uma tirosina ou uma valina na posição 203 da SEQ ID NO: 64;

e) uma leucina na posição 199 da SEQ ID NO: 67, e/ou uma histidina na posição 200 da SEQ ID NO: 67; e/ou

f) uma leucina na posição 199 da SEQ ID NO: 68, uma histidina na posição 200 da SEQ ID NO: 68, uma asparagina na posição 201 da SEQ ID NO: 68, e/ou uma histidina na posição 202 da SEQ ID NO: 68.

28. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma sequência de aminoácido de:

a) SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, ou SEQ ID NO: 84; ou

b) SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 75, ou SEQ ID NO: 76.

29. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 75, ou SEQ ID NO: 76.

30. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 3;

b) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 63, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 65, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 66, ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 69; ou

c) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 198 da SEQ ID NO: 80, ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 198 da SEQ ID NO: 81.

31. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido na posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma substituição de aminoácido na posição 93 da SEQ ID NO: 3;

b) uma substituição de aminoácido na posição 87 da

SEQ ID NO: 63, uma substituição de aminoácido na posição 87 da SEQ ID NO: 65, uma substituição de aminoácido na posição 87 da SEQ ID NO: 66, ou uma substituição de aminoácido na posição 87 da SEQ ID NO: 69; ou

c) uma substituição de aminoácido na posição 198 da SEQ ID NO: 80, ou uma substituição de aminoácido na posição 198 da SEQ ID NO: 81.

32. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma arginina em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma arginina em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 3;

b) uma serina em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 63, uma substituição de serina em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 65, uma serina em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 66, ou uma serina em uma posição correspondendo à posição 87 da SEQ ID NO: 69; ou

c) uma alanina em uma posição correspondendo à posição 198 da SEQ ID NO: 80, ou uma alanina em uma posição correspondendo à posição 198 da SEQ ID NO: 81.

33. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma arginina na posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma arginina na posição 93 da SEQ ID NO: 3;

b) uma serina na posição 87 da SEQ ID NO: 63, uma serina na posição 87 da SEQ ID NO: 65, uma serina na posição 87 da SEQ ID NO: 66, ou uma serina na posição 87 da SEQ ID NO: 69; ou

c) uma alanina na posição 198 da SEQ ID NO: 80, ou alanina na posição 198 da SEQ ID NO: 81.

34. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende a sequência de aminoácido de:

a) SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, ou SEQ ID NO: 84; ou

b) SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, ou SEQ ID NO: 77; ou

c) SEQ ID NO: 82 ou SEQ ID NO: 83.

35. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 82, ou SEQ ID NO: 83.

36. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de ami-

noácido em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 3.

37. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido na posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido na posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido na posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido na posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma substituição de aminoácido na posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 98 da SEQ ID NO: 3.

38. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma prolina em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma arginina em uma posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma glicina em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma prolina em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma arginina em uma

posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma glicina em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 3.

39. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma prolina na posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma glicina na posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma arginina na posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma isoleucina na posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma glicina na posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma prolina na posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma glicina na posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma arginina na posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma isoleucina na posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma glicina na posição 98 da SEQ ID NO: 3.

40. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma sequência de aminoácido de:

a) SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, ou SEQ ID NO: 147; ou

b) SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, ou SEQ ID NO: 157.

41. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, ou

SEQ ID NO: 157.

42. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende um polipeptídeo Fc de IgG variante compreendendo:

a) uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 138 da SEQ ID NO: 1, uma tirosina ou um triptofano na posição correspondendo à posição 137 da SEQ ID NO: 2, uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 137 da SEQ ID NO: 3, ou uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 138 da SEQ ID NO: 4; ou

b) uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 16, uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118.

43. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma tirosina ou um triptofano na posição 138 da SEQ ID NO: 1, uma tirosina ou um triptofano na posição 137 da SEQ ID NO: 2, uma tirosina ou um triptofano na posição 137 da SEQ ID NO: 3, ou uma tirosina ou um triptofano na posição 138 da SEQ ID NO: 4; ou

b) uma tirosina ou um triptofano na posição 154 da SEQ ID NO: 16, uma tirosina ou um triptofano na posição 154 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma tirosina ou um triptofano em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118.

44. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID

NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, ou SEQ ID NO: 123.

45. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, ou SEQ ID NO: 123.

46. Polipeptídeo contíguo, caracterizado pelo fato de que compreende o polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes e um polipeptídeo de peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP1).

47. Polipeptídeo contíguo, caracterizado pelo fato de que compreende o polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes e um polipeptídeo de glucagon.

48. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende um polipeptídeo Fc de IgG variante compreendendo:

a) uma serina em uma posição correspondendo à posição 138 da SEQ ID NO: 1, uma serina em uma posição correspondendo à posição 137 da SEQ ID NO: 2, uma serina em uma posição correspondendo à posição 137 da SEQ ID NO: 3, uma serina em uma posição correspondendo à posição 138 da SEQ ID NO: 4, uma serina em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 16, uma serina em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma serina em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118;

b) uma alanina em uma posição correspondendo à posição 140 da SEQ ID NO: 1, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 139 da SEQ ID NO: 2, uma alanina em uma

posição correspondendo à posição 139 da SEQ ID NO: 3, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 140 da SEQ ID NO: 4, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 156 da SEQ ID NO: 16, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 156 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma alanina em uma posição correspondendo à posição 156 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118; e/ou

c) uma treonina em uma posição correspondendo à posição 181 da SEQ ID NO: 1, uma treonina em uma posição correspondendo à posição 180 da SEQ ID NO: 2, uma treonina em uma posição correspondendo à posição 180 da SEQ ID NO: 3, uma treonina em uma posição correspondendo à posição 181 da SEQ ID NO: 4, uma treonina em uma posição correspondendo à posição 197 da SEQ ID NO: 16, uma treonina em uma posição correspondendo à posição 197 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 197 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118.

49. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma serina na posição 138 da SEQ ID NO: 1, uma serina na posição 137 da SEQ ID NO: 2, uma serina na posição 137 da SEQ ID NO: 3, uma serina na posição 138 da SEQ ID NO: 4, uma serina na posição 154 da SEQ ID NO: 16, uma serina na posição 154 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma serina na posição 154 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118;

b) uma alanina na posição 140 da SEQ ID NO: 1, uma alanina na posição 139 da SEQ ID NO: 2, uma alanina na posição 139 da SEQ ID NO: 3, uma alanina na posição 140 da SEQ ID NO: 4, uma alanina na posição 156 da SEQ ID NO: 16, uma alanina na posição

156 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma alanina na posição 156 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118; e/ou;

c) uma treonina na posição 181 da SEQ ID NO: 1, uma treonina na posição 181 da SEQ ID NO: 2, uma treonina na posição 181 da SEQ ID NO: 3, uma treonina na posição 181 da SEQ ID NO: 4, uma treonina na posição 197 da SEQ ID NO: 16, uma treonina na posição 197 da SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 117, ou uma treonina na posição 197 da SEQ ID NO: 81 ou SEQ ID NO: 118.

50. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, ou SEQ ID NO: 124.

51. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, ou SEQ ID NO: 124.

52. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo é glicosilado.

53. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo é aglicosilado.

54. Polipeptídeo contíguo, caracterizado pelo fato de que compreende o polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 48 a 53 e um polipeptídeo de peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP1).

55. Polipeptídeo contíguo, caracterizado pelo fato de que

compreende o polipeptídeo como definido em qualquer uma das reivindicações 48 a 53 e um polipeptídeo de glucagon.

56. Proteína heterodimérica, caracterizada pelo fato de que compreende o polipeptídeo contíguo como definido na reivindicação 46 e o polipeptídeo contíguo como definido na reivindicação 54.

57. Proteína heterodimérica, caracterizada pelo fato de que compreende o polipeptídeo contíguo como definido na reivindicação 47 e o polipeptídeo contíguo como definido na reivindicação 55.

58. Polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 46, 47 ou 54 a 57, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo de GLP1 é um polipeptídeo de GLP1 do tipo selvagem, opcionalmente compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 85.

59. Polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 46, 47 ou 54 a 58, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo de GLP1 é um polipeptídeo de GLP1 variante.

60. Polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 46, 47 ou 54 a 59, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo de GLP1 compreende a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 98 ou SEQ ID NO: 99.

61. Polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 46, 47 ou 54 a 60, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo de glucagon é um polipeptídeo de glucagon do tipo selvagem, opcionalmente compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 21.

62. Polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 46, 47 ou 54 a 61, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo de glucagon é um polipep-

tídeo de glucagon variante.

63. Proteína heterodimérica, caracterizada pelo fato de que compreende:

i) um primeiro polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreendendo pelo menos uma modificação de aminoácido relativa a um primeiro polipeptídeo Fc de IgG canino do tipo selvagem e um segundo polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreendendo pelo menos uma modificação de aminoácido relativa a um segundo polipeptídeo Fc de IgG canino do tipo selvagem; ou

ii) um primeiro polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreendendo pelo menos uma modificação de aminoácido relativa a um primeiro polipeptídeo Fc de IgG felino do tipo selvagem e um segundo polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreendendo pelo menos uma modificação de aminoácido relativa a um segundo polipeptídeo Fc de IgG felino do tipo selvagem, em que:

a) o primeiro polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 138 da SEQ ID NO: 1, posição 137 da SEQ ID NO: 2, posição 137 da SEQ ID NO: 3, ou posição 138 da SEQ ID NO: 4;

b) o segundo polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreende uma substituição de aminoácido em uma posição correspondente à posição 138, posição 140, e/ou posição 181 da SEQ ID NO: 1, posição 137, posição 139, e/ou posição 180 da SEQ ID NO: 2, posição 137, posição 139, e/ou posição 180 da SEQ ID NO: 3, ou posição 138, posição 140, e/ou posição 181 da SEQ ID NO: 4;

c) o primeiro polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreende uma substituição de aminoácido em uma posição correspondente à posição 154 da SEQ ID NO: 6, da SEQ ID NO: 80, da SEQ ID NO: 81, da SEQ ID NO: 117, ou da SEQ ID NO: 118; e/ou

d) o segundo polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreende uma substituição no aminoácido em uma posição correspondente à posição 154, posição 156, e/ou posição 197 da SEQ ID NO: 6, da SEQ ID NO: 80, da SEQ ID NO: 81, da SEQ ID NO: 117, or da SEQ ID NO: 118.

64. Proteína heterodimérica de acordo com a reivindicação 63, caracterizada pelo fato de que o primeiro polipeptídeo Fc de IgG canino do tipo selvagem e o segundo polipeptídeo Fc de IgG canino do tipo selvagem são do mesmo subtipo de IgG e/ou o primeiro polipeptídeo Fc de IgG felino do tipo selvagem e o segundo polipeptídeo Fc de IgG felino do tipo selvagem são do mesmo subtipo de IgG.

65. Proteína heterodimérica de acordo com a reivindicação 63, caracterizada pelo fato de que o primeiro polipeptídeo Fc de IgG canino do tipo selvagem e o segundo polipeptídeo Fc de IgG canino do tipo selvagem são de um subtipo diferente de IgG e/ou o primeiro polipeptídeo Fc de IgG felino do tipo selvagem e o segundo polipeptídeo Fc de IgG felino do tipo selvagem são do mesmo subtipo de IgG.

66. Proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 65, caracterizada pelo fato de que:

a) o primeiro polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreende uma tirosina ou triptofano em uma posição correspondendo à posição 138 da SEQ ID NO: 1, posição 137 da SEQ ID NO: 2, posição 137 da SEQ ID NO: 3, ou posição 138 da SEQ ID NO: 4; e/ou

b) o primeiro polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreende um triptofano em uma posição correspondendo à posição 154 da SEQ ID NO: 6, da SEQ ID NO: 80, da SEQ ID NO: 81, da SEQ ID NO: 117, or da SEQ ID NO: 118.

67. Proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 66, caracterizada pelo fato de que:

a) o segundo polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreende uma serina em uma posição correspondendo à posição 138, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 140, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 181 da SEQ ID NO: 1, uma serina em uma posição correspondendo à posição 137, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 139, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 180 da SEQ ID NO: 2, uma serina em uma posição correspondendo à posição 137, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 139, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 180 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma serina em uma posição correspondendo à posição 138, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 140, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 181 da SEQ ID NO: 4; e/ou

b) o segundo polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreende uma serina em uma posição correspondendo à posição 154, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 156, e/ou uma treonina em uma posição correspondendo à posição 197 da SEQ ID NO: 6, da SEQ ID NO: 80, da SEQ ID NO: 81, da SEQ ID NO: 117, ou da SEQ ID NO: 118.

68. Proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 67, caracterizada pelo fato de que:

a) o primeiro polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, ou SEQ ID NO: 115; e/ou

b) o primeiro polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, ou SEQ ID NO: 123.

69. Proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma

das reivindicações 63 a 68, caracterizada pelo fato de que:

a) o segundo polipeptídeo Fc de IgG canino variante compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, ou SEQ ID NO: 116; e/ou

b) o segundo polipeptídeo Fc de IgG felino variante compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, ou SEQ ID NO: 123.

70. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 69, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende pelo menos uma modificação de aminoácido adicional relativa a um polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem e tem afinidade de ligação aumentada à proteína A relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem.

71. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 70, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ

ID NO: 1;

b) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 24 da SEQ ID NO: 3; ou

c) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 4.

72. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 71, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido na posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma substituição de aminoácido na posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma substituição de aminoácido na posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 24 da SEQ ID NO: 3; ou

c) uma substituição de aminoácido na posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido na posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido na posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma substituição de aminoácido na posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 207 da SEQ ID NO: 4.

73. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 72, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma treonina em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma treonina em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 24 da SEQ ID NO: 3; ou

c) uma treonina em uma posição correspondendo à posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma leucina em uma posição correspondendo à posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma alanina em uma posição correspondendo à posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma histidina em uma posição correspondendo à posição 207 da SEQ ID NO: 4.

74. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 73, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma treonina na posição 21 da SEQ ID NO: 1, uma leucina na posição 23 da SEQ ID NO: 1, uma alanina na posição 25 da SEQ ID NO: 1, uma glicina na posição 80 da SEQ ID NO: 1, uma alanina na posição 205 da SEQ ID NO: 1, e/ou uma histidina na posição 207 da SEQ ID NO: 1;

b) uma treonina na posição 21 da SEQ ID NO: 3, uma leucina na posição 23 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma isoleucina na posição 24 da SEQ ID NO: 3; ou

c) uma treonina na posição 21 da SEQ ID NO: 4, uma leucina na posição 23 da SEQ ID NO: 4, uma alanina na posição 25 da SEQ ID NO: 4, uma glicina na posição 80 da SEQ ID NO: 4, e/ou uma histidina na posição 207 da SEQ ID NO: 4.

75. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 74, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende pelo menos uma modificação de aminoácido adicional relativa a um polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem e tem afinidade de ligação a CD16 diminuída relativa ao polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem.

76. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 75, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 3.

77. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 76, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma substituição de aminoácido na posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido na posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido na posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma substituição de aminoácido na posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma substituição de aminoácido na posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma substituição de aminoácido na posição 39 da SEQ ID NO:

3, uma substituição de aminoácido na posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma substituição de aminoácido na posição 98 da SEQ ID NO: 3.

78. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 77, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma prolina em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma arginina em uma posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma glicina em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma prolina em uma posição correspondendo à posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma glicina em uma posição correspondendo à posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma arginina em uma posição correspondendo à posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma isoleucina em uma posição correspondendo à posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma glicina em uma posição correspondendo à posição 98 da SEQ ID NO: 3.

79. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 78, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende:

a) uma prolina na posição 5 da SEQ ID NO: 2, uma glicina na posição 38 da SEQ ID NO: 2, uma arginina na posição 39 da SEQ ID NO: 2, uma isoleucina na posição 97 da SEQ ID NO: 2, e/ou uma glicina na posição 98 da SEQ ID NO: 2; ou

b) uma prolina na posição 5 da SEQ ID NO: 3, uma glicina na posição 38 da SEQ ID NO: 3, uma arginina na posição 39 da SEQ ID NO: 3, uma isoleucina na posição 97 da SEQ ID NO: 3, e/ou uma glicina na posição 98 da SEQ ID NO: 3.

80. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 79, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende pelo menos uma modificação de aminoácido adicional relativa a um polipeptídeo Fc de IgG de canino do tipo selvagem e tem afinidade de ligação a C1q diminuída relativa ao polipeptídeo Fc de IgG de canino do tipo selvagem.

81. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 80, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido em uma posição correspondente à posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma substituição de aminoácido em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 3.

82. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 81, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido na posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma substituição de aminoácido na posição 93 da SEQ ID NO: 3.

83. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 82, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o

primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma arginina em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma arginina em uma posição correspondendo à posição 93 da SEQ ID NO: 3.

84. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 83, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG variante, o primeiro polipeptídeo Fc de IgG variante, e/ou o segundo polipeptídeo Fc de IgG variante compreende uma arginina na posição 93 da SEQ ID NO: 2, ou uma arginina na posição 93 da SEQ ID NO: 3.

85. Polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 84, caracterizados pelo fato de que o polipeptídeo é um anticorpo, uma fusão de anticorpo ou um polipeptídeo de fusão.

86. Polipeptídeo contíguo, caracterizado pelo fato de que compreende:

- a) um primeiro polipeptídeo de peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP1) (GLP1A);
- b) um primeiro ligante (L1);
- c) um polipeptídeo Fc de IgG (Fc) de uma espécie de animal de companhia;
- d) opcionalmente, um segundo ligante (L2); e
- e) opcionalmente, um segundo polipeptídeo de GLP1 (GLP1B).

87. Polipeptídeo contíguo de acordo com a reivindicação 65, caracterizado pelo fato de que compreende:

Fórmula (I): GLP1A—L1—Fc; ou

Fórmula (II): Fc—L1—GLP1A.

88. Polipeptídeo contíguo de acordo com a reivindicação 65, caracterizado pelo fato de que compreende:

Fórmula (III): GLP1A—L1—Fc—L2—GLP1B.

89. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 88, caracterizado pelo fato de que GLP1B, caso presente, compreende a mesma sequência de aminoácido que GLP1A.

90. Polipeptídeo contíguo, caracterizado pelo fato de que compreende:

- a) um polipeptídeo de peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP1);
- b) um primeiro ligante (L1);
- c) um polipeptídeo Fc de IgG (Fc);
- d) um segundo ligante (L2); e
- e) um polipeptídeo de glucagon (Gluc).

91. Polipeptídeo contíguo de acordo com a reivindicação 90, caracterizado pelo fato de que compreende:

Fórmula (IV): GLP1—L1—Fc—L2—Gluc; ou

Fórmula (V): Gluc—L1—Fc—L2—GLP1.

92. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 91, caracterizado pelo fato de que GLP1A, GLP1, e/ou GLP1B, caso presente, compreende um polipeptídeo de GLP1 do tipo selvagem.

93. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 92, caracterizado pelo fato de que GLP1A, GLP1, e/ou GLP1B, caso presente, compreende um polipeptídeo de GLP1 variante.

94. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 93, caracterizado pelo fato de que GLP1A, GLP1, e/ou GLP1B, caso presente, compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 98, ou SEQ ID NO: 99.

95. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 94, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo de glucagon compreende um polipeptídeo de glucagon do tipo selvagem, opcionalmente compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 21.

96. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 95, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo de glucagon é um polipeptídeo de glucagon variante.

97. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 96, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG é um Fc de IgG humano.

98. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 97, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG é um Fc de IgG1, Fc de IgG2, Fc de IgG3 ou Fc de IgG4 humano.

99. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 98, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG é um Fc de uma espécie de animal de companhia.

100. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 97 ou 99, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG compreende:

a) um Fc de IgG-A, Fc de IgG-B, Fc de IgG-C ou Fc de IgG-D de canino;

b) um Fc de IgG1, Fc de IgG2, Fc de IgG3, Fc de IgG4, Fc de IgG5, Fc de IgG6 ou Fc de IgG7 de equino

c) um Fc de IgG1a, Fc de IgG1b, Fc de IgG2 de felino

101. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 100, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG é um polipeptídeo Fc de IgG do tipo selvagem.

102. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma

das reivindicações 86 a 100, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG é um polipeptídeo Fc de IgG variante.

103. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 102, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo Fc de IgG compreende polipeptídeo, polipeptídeo contíguo ou proteína heterodimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 84.

104. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 85 a 102, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo contíguo tem uma meia-vida no soro maior do que um polipeptídeo de GLP1 do tipo selvagem.

105. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 104, caracterizado pelo fato de que L1 e L2, caso presentes, cada independentemente é um ligante flexível.

106. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 105, caracterizado pelo fato de que a sequência de aminoácido de L1 e L2, caso presente, cada independentemente compreende 100%, pelo menos 95%, pelo menos 90%, pelo menos 85% resíduos de aminoácido de serina e/ou glicina.

107. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 106, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo contíguo compreende uma extensão no seu C-terminal.

108. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 107, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo contíguo compreende um resíduo de glicina, dois resíduos de glicina, três resíduos de glicina, quatro resíduos de glicina, cinco resíduos de glicina, seis resíduos de glicina, sete resíduos de glicina, oito resíduos de glicina, ou mais do que oito resíduos de glicina no seu C-terminal.

109. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma

das reivindicações 86 a 108, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo contíguo compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, ou SEQ ID NO: 95 no seu C-terminal.

110. Polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 109, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo contíguo compreende:

a) a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 31; SEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 34; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, ou SEQ ID NO: 106; ou

b) a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 52; SEQ ID NO: 53; SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; ou SEQ ID NO: 59.

111. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 31; SEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 34; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 52; SEQ ID NO: 53; SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58;

SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 103; SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, ou SEQ ID NO: 106.

112. Polipeptídeo, a proteína heterodimérica, ou o polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma modificação ou substituição de aminoácido compreende uma substituição de aminoácido com um derivado de aminoácido.

113. Ácido nucleico isolado que codifica o polipeptídeo, a proteína heterodimérica, ou o polipeptídeo contíguo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes.

114. Célula hospedeira, caracterizada pelo fato de que compreende o ácido nucleico como definido na reivindicação 113.

115. Método de produção de um polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende cultivar a célula hospedeira como definida na reivindicação 114 e isolar o polipeptídeo.

116. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o polipeptídeo, a proteína heterodimérica, ou o polipeptídeo contíguo como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 112 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

117. Método de aumento da produção de cAMP em uma célula, caracterizado pelo fato de o método compreender expor a célula ao polipeptídeo, a proteína heterodimérica, o polipeptídeo contíguo, ou a composição farmacêutica como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 112 ou 116 sob condições permissivas para ligação do polipeptídeo, proteína heterodimérica, ou polipeptídeo contíguo ao GLP1R.

118. Método de acordo com a reivindicação 117, caracterizado pelo fato de que a célula é exposta ao polipeptídeo, proteína heterodimérica, polipeptídeo contíguo ou a composição farmacêutica *ex vivo*.

119. Método de acordo com a reivindicação 117, caracterizado pelo fato de que a célula é exposta ao polipeptídeo, proteína heterodimérica, polipeptídeo contíguo ou a composição farmacêutica *in vivo*.

120. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 e 119, caracterizado pelo fato de que a célula é uma célula humana, uma célula canina, uma célula felina ou uma célula equina.

121. Método de liberação de um polipeptídeo a um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar o polipeptídeo, a proteína heterodimérica, o polipeptídeo contíguo, ou a composição farmacêutica como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 112 ou 116 de forma parenteral.

122. Método de liberação de um polipeptídeo a um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar o polipeptídeo, a proteína heterodimérica, o polipeptídeo contíguo, ou a composição farmacêutica como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 112 ou 116 por uma via intramuscular, uma via intraperitoneal, uma via intracerebroespinal, uma via subcutânea, uma via intra-arterial, uma via intrassinovial, uma via intratecal ou através de inalação.

123. Método de tratamento de um indivíduo que tem diabetes ou obesidade, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz do polipeptídeo, da proteína heterodimérica, do polipeptídeo contíguo, ou da composição farmacêutica como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 112 ou 116.

124. Método de acordo com a reivindicação 123, caracterizado pelo fato de que compreende administrar insulina, um inibidor de DPP4, um inibidor de SGLT2, um derivado de biguanidas sulfonilureias meglitinida, um inibidor de alfa-glucosidase, um tiazolidinedion (TZD),

um amilinomimético, um sequestrante de ácido biliar, um agonista de dopamina.

125. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 124, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um indivíduo humano.

126. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 121 a 124, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é uma espécie de animal de companhia.

127. Método de acordo com a reivindicação 126, caracterizado pelo fato de que a espécie de animal de companhia é canina, equina ou felina.

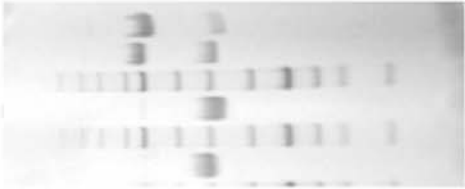
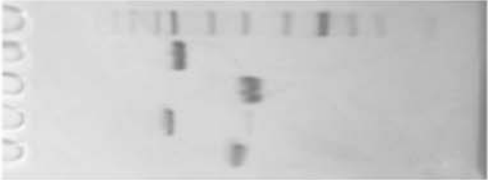
	0.8mg/ml GLP1 A Variante	GLP1 B Variante 1.1mg/ml	GLP1 MA Variante	GLP1 MB Variante
Ligação dissulfeto	1	1	2	2
Geis SDS	<div><p>A</p><p>GLP1A + + + GLP1B + + + DTT + + -</p></div> <div><p>B</p><p>GLP1 MA + + GLP1M B + + DTT + - + -</p></div>			

Fig. 2

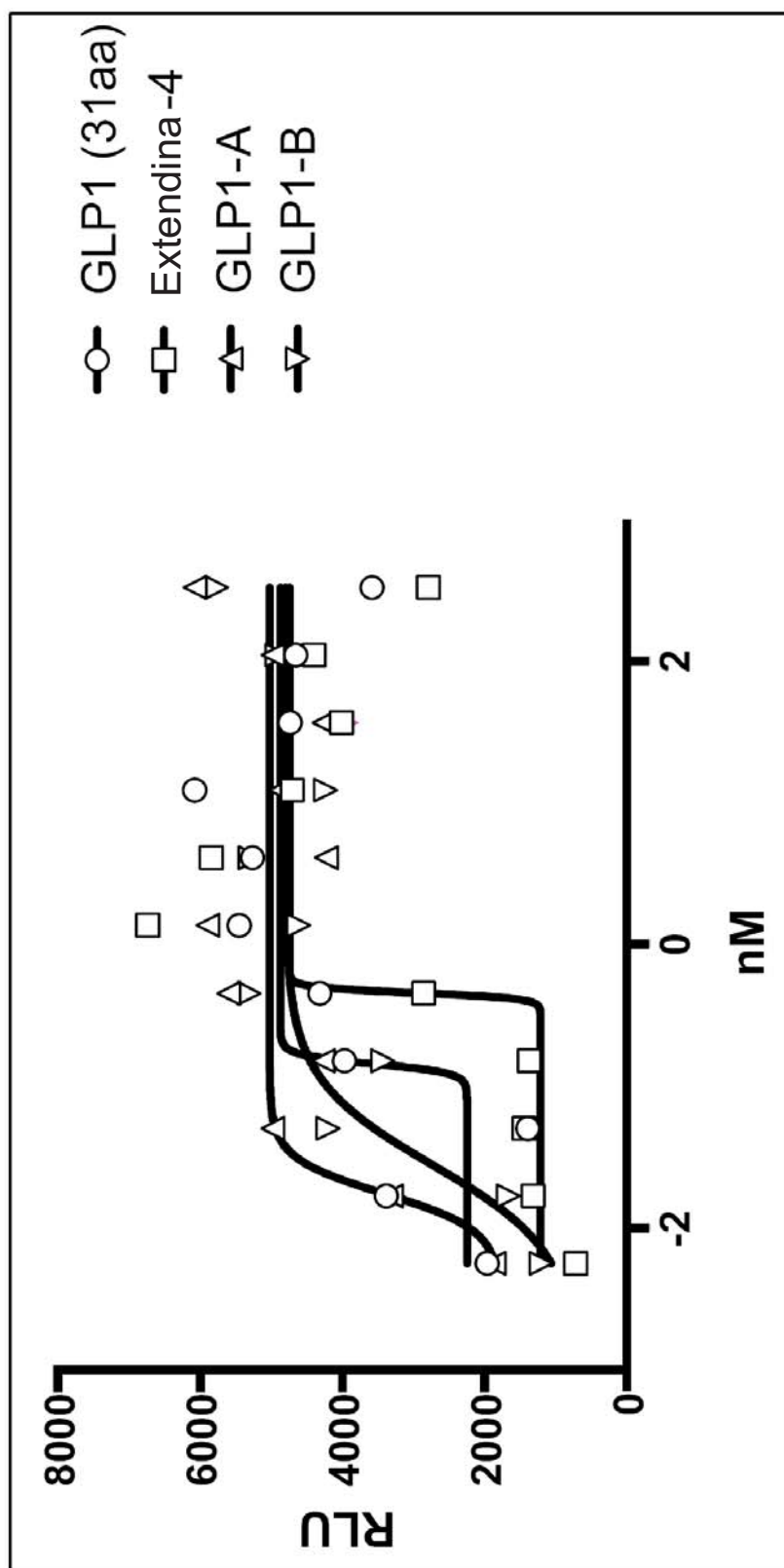


Fig. 3

4/6

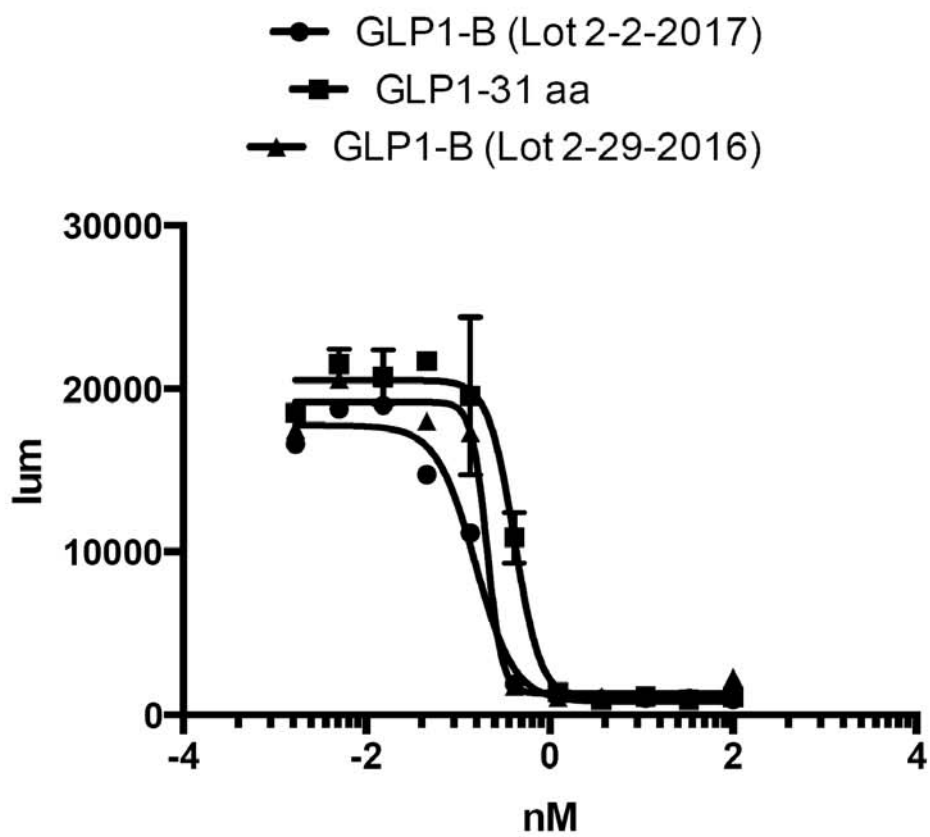


Fig. 4

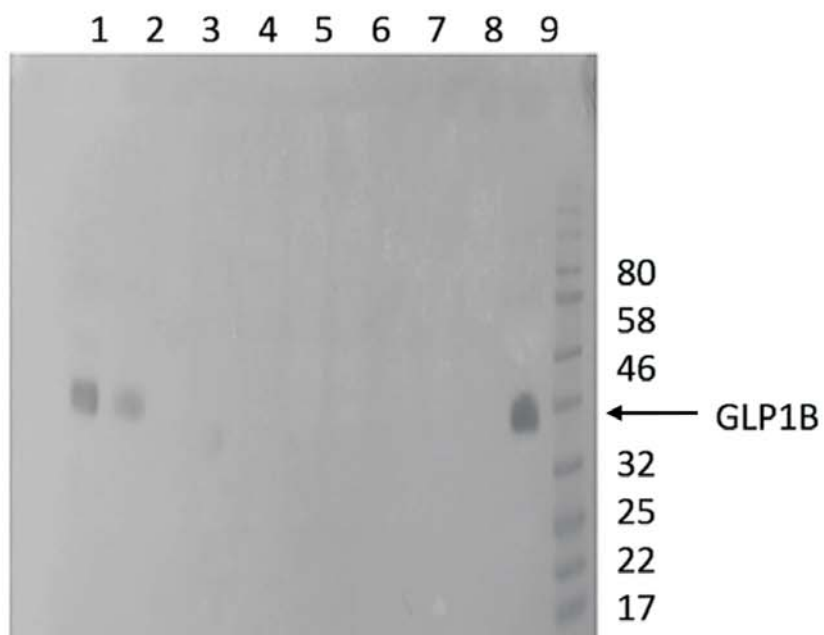


Fig. 5

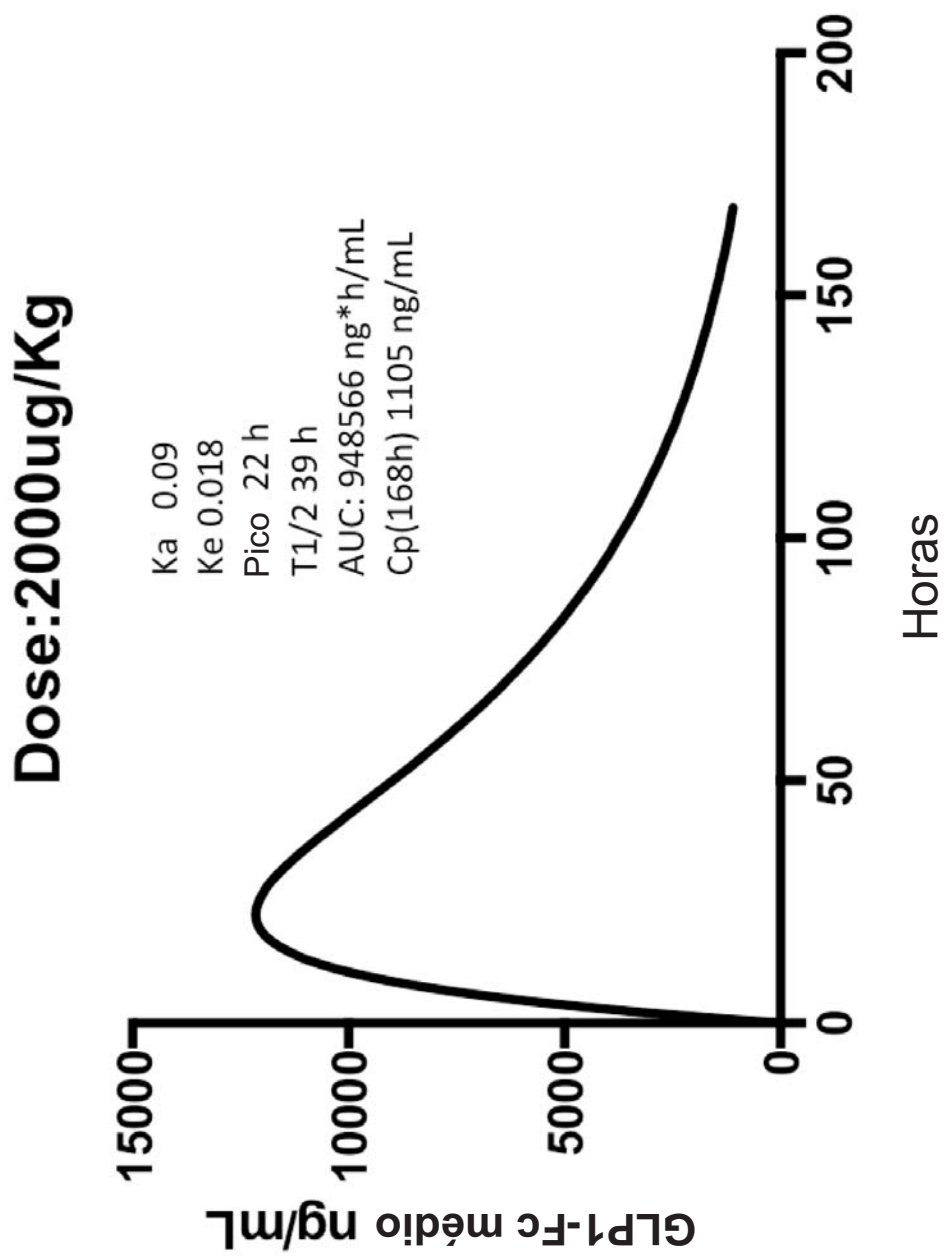
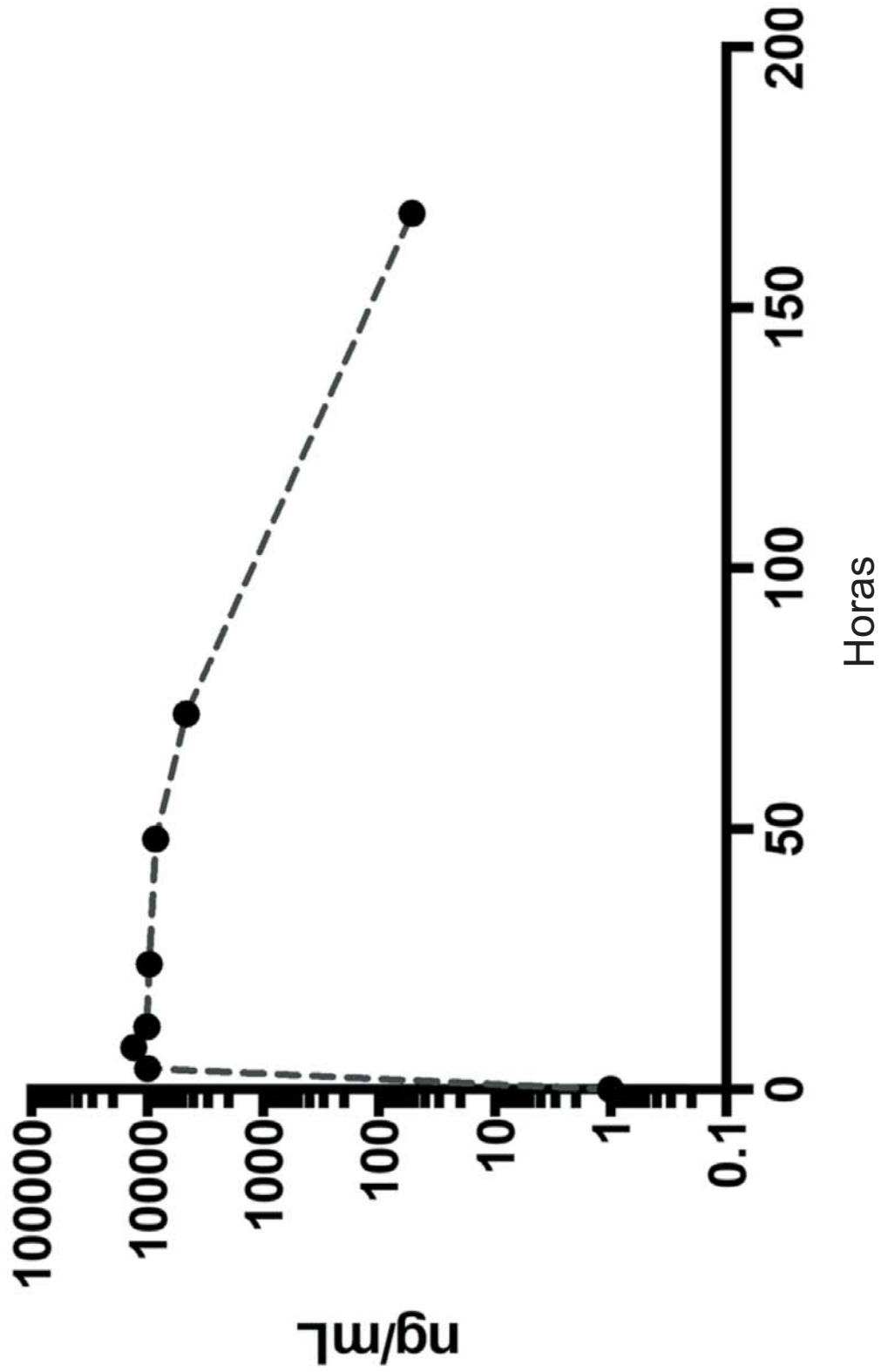


Fig. 6

*Fig. 7*

RESUMO

Patente de Invenção: **"VARIANTES FC DE IGG PARA USO VETERINÁRIO"**.

A presente invenção refere-se a várias modalidades que se referem aos polipeptídeos Fc de IgG variante de animais de companhia que têm ligação à proteína A aumentada para facilidade de purificação, ligação a C1q diminuída para respostas imunes mediadas por complemento reduzidas, ligação a CD16 diminuída (por exemplo, para indução a citotoxicidade celular dependente de anticorpo reduzida (ADCC), estabilidade aumentada e/ou a capacidade de formar proteínas heterodiméricas. Além disso, várias modalidades que se referem a anticorpos e proteínas de fusão compreendendo os referidos polipeptídeos Fc de IgG variante são providas. Também são providas várias modalidades que se referem a polipeptídeos contíguos compreendendo um ou mais polipeptídeo(s) de GLP1 variante tendo meia-vida no soro melhorada. São ainda providas várias modalidades que se referem a polipeptídeos contíguos ou polipeptídeos heterodiméricos compreendendo um polipeptídeo de GLP1 e um polipeptídeo de glucagon como um agonista receptor de GLP1 e receptor de glucagon duplo. Em várias modalidades, os referidos polipeptídeos podem ser usados para tratar, por exemplo, diabetes, obesidade, ou indicações relacionadas, em animais de companhia, tais como caninos, felinos e equinos.

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

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: P245285.txt
- Data de Geração do Código: 11/02/2020
- Hora de Geração do Código: 11:03:12
- Código de Controle:
 - Campo 1: 749381FB2F6DAA88
 - Campo 2: 356AB018C22A192D