



**República Federativa do Brasil**

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112014029883-1 B1**

**(22) Data do Depósito:** 31/05/2013

**(45) Data de Concessão:** 24/10/2023

**(54) Título:** ANTICORPO RECOMBINANTE ANTI-PD-L1 E USO DE UM ANTICORPO RECOMBINANTE ANTI-PD-L1

**(51) Int.Cl.:** A61K 39/00; A61K 39/395.

**(30) Prioridade Unionista:** 20/12/2012 US 61/739,982; 31/05/2012 US 61/654,022.

**(73) Titular(es):** SORRENTO THERAPEUTICS INC..

**(72) Inventor(es):** HEYUE ZHOU; BARBARA A. SWANSON; GUNNAR F. KAUFMANN; JOHN DIXON GRAY; RANDY GASTWIRT.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2013043775 de 31/05/2013

**(87) Publicação PCT:** WO 2013/181634 de 05/12/2013

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 28/11/2014

**(57) Resumo:** ANTICORPOS, FRAGMENTO FAB DE ANTICORPO, USOS DE UM ANTICORPO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS. São divulgadas composições e métodos relacionados ou derivados de anticorpos anti-PD-L1. Mais especificamente, são divulgados anticorpos totalmente humanos que se ligam a PD-L1, fragmentos de ligação a PD-L1 e derivados desses anticorpos, e polipeptídeos de ligação a PD-L1 que compreendem esses fragmentos. Além disso, ainda são divulgados ácidos nucleicos que codificam esses anticorpos, fragmentos e derivados de anticorpos e polipeptídeos, células que compreendem esses polinucleotídeos, métodos de produção desses anticorpos, fragmentos e derivados de anticorpos e polipeptídeos, e métodos de uso desses anticorpos, fragmentos e derivados de anticorpos e polipeptídeos, incluindo métodos de tratamento ou de diagnóstico de sujeitos que têm disfunções ou condições relacionadas a PD-L1, incluindo várias disfunções inflamatórias e vários cânceres.

**“ANTICORPO RECOMBINANTE ANTI-PD-L1 E USO DE UM ANTICORPO  
RECOMBINANTE ANTI-PD-L1”**

**CAMPO DA INVENÇÃO**

[001] A presente divulgação fornece composições e métodos relacionados ou derivados de anticorpos anti-PD-L1. Mais especificamente, a presente divulgação fornece anticorpos humanos que se ligam a PD-L1, fragmentos de ligação a PD-L1 e derivados desses anticorpos, e polipeptídeos de ligação a PD-L1 que compreendem esses fragmentos. Ainda, a presente divulgação fornece ácidos nucleicos que codificam esses anticorpos, fragmentos e derivados de anticorpos e polipeptídeos, células que compreendem esses polinucleotídeos, métodos de produção desses anticorpos, fragmentos e derivados de anticorpos e polipeptídeos, e métodos de uso desses anticorpos, fragmentos e derivados de anticorpos e polipeptídeos, incluindo métodos de tratamento ou de diagnóstico de sujeitos que têm disfunções ou condições relacionadas a PD-L1, incluindo várias disfunções inflamatórias e vários cânceres.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

[002] O ligante 1 de morte programada (PD-L1) é uma proteína transmembrana tipo 1 de 40 kDa .

[003] PD-L1 (o cDNA de PD-L1 humano é composto da sequência de base mostrada EMBL/GenBank acesso nº NM\_001267706 e o cDNA de PD-L1 de camundongo é composto da sequência de base mostrada por NM\_021893) é um ligante de PD-1, que é expressa nas então chamadas células apresentadoras de antígeno, como monócitos ativados e células dendríticas. Essas células apresentam moléculas de interação que induzem uma variedade de sinais imunoindutivos aos linfócitos T, e PD-L1 é uma dessas moléculas que induzem o sinal inibitório por ligação a PD-1. Foi revelado que a ligação a PD-L1 suprimiu a ativação (proliferação celular e indução de diversas produções de citocinas) de linfócitos T que expressam PD-1. A expressão de PD-L1 foi

confirmada não somente em células imunocompetentes, mas também em certos tipos de linhagens celulares tumorais (linhagens celulares derivadas de leucemia monocítica, linhagens celulares derivadas de mastócitos, linhagens celulares derivadas de carcinomas hepáticos, linhagens celulares derivadas de neuroblastos e linhagens celulares derivadas de carcinomas de mama) (*Nature Immunology* (2001), vol. 2, edição 3, páginas 261-267.).

[004] Morte programada 1 (PD-1) é um membro da família de receptores CD28, que inclui CD28, CTLA-4, ICOS, PD-L1 e BTLA. O primeiro membro da família, CD28, foi descoberto pelos efeitos funcionais no aumento da proliferação de células T após a adição de anticorpos monoclonais (Hutloff *et al.* (1999) *Nature* 397:263-266; Hansen *et al.* (1980) *Immunogenics* 10:247-260). Dois ligantes de glicoproteína de superfície celular para PD-1 foram identificados, PD-L1 e PDL-2, e mostraram infrarregular a ativação de células T e secreção de citocinas que ocorre mediante ligação a PD-1 (Freeman *et al.* (2000) *J. Exp. Med.* 192:1027-34; Latchman *et al.* (2001) *Nat. Immunol.* 2:261-8; Carter *et al.* (2002) *Eur. J. Immunol.* 32:634-43; Ohigashi *et al.* (2005) *Clin. Cancer Res.* 11:2947-53). Tanto PD-L1 (B7-H1) como PD-L2 (B7-DC) são homólogos de B7 que se ligam a PD-1. A expressão de PD-L1 na superfície celular também mostrou ser suprarregulada através do estímulo de IFN- $\gamma$ .

[005] Descobriu-se que a expressão de PD-L1 em vários cânceres murinos e humanos, incluindo câncer de pulmão, carcinoma de ovário e de cólon e diversos mielomas (Iwai *et al.* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:12293-7; Ohigashi *et al.* (2005) *Clin. Cancer Res.* 11:2947-53). Foi sugerido que PD-L1 desempenha um papel na imunidade tumoral por aumento da apoptose de clones de células T específicas para antígeno (Dong *et al.* (2002) *Nat. Med.* 8:793-800). Também foi sugerido que PD-L1 pode estar envolvido na inflamação da mucosa intestinal e a inibição de PD-L1 suprime a doença debilitante associada à colite (Kanai e Col *et al.* (2003) *J. Immunol.* 171:4156-63).

**DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO**

[006] A presente divulgação fornece um anticorpo totalmente humano de uma classe IgG que se liga a um epítipo de PD-L1 com afinidade de ligação de pelo menos  $10^{-6}$  M, o qual tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO:



207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 241, e combinações das mesmas, e que tem uma sequência de domínio variável da cadeia leve que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200, SEQ ID

NO: 202, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas. Preferencialmente, o anticorpo totalmente humano tem tanto uma cadeia pesada como uma cadeia leve, em que o anticorpo tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada/leve selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1/SEQ ID NO: 2 (denominada E6 no presente pedido), SEQ ID NO: 3/SEQ ID NO: 4 (denominada E7 no presente pedido), SEQ ID NO: 5/SEQ ID NO: 6 (denominada E9 no presente pedido), SEQ ID NO: 7/SEQ ID NO: 8 (denominada E11 no presente pedido), SEQ ID NO: 9/SEQ ID NO: 10 (denominada F1 no presente pedido), SEQ ID NO: 11/SEQ ID NO: 12 (denominada F4 no presente pedido), SEQ ID NO: 13/SEQ ID NO: 14 (denominada F7 no presente pedido), SEQ ID NO: 15/SEQ ID NO: 16 (denominada F8 no presente pedido), SEQ ID NO: 17/SEQ ID NO: 18 (denominada F11 no presente pedido), SEQ ID NO: 19/SEQ ID NO: 20 (denominada G4 no presente pedido), SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 22 (denominada G9 no presente pedido), SEQ ID NO: 23/SEQ ID NO: 24 (denominada G11 no presente pedido), SEQ ID NO: 25/SEQ ID NO: 26 (denominada G12 no presente pedido), SEQ ID NO: 27/SEQ ID NO: 28 (denominada H1 no presente pedido), SEQ ID NO: 29/SEQ ID NO: 30 (denominada H3 no presente pedido), SEQ ID NO: 31/SEQ ID NO: 32 (denominada H4 no presente pedido), SEQ ID NO: 33/SEQ ID NO: 34 (denominada H5 no presente pedido), SEQ ID NO: 35/SEQ ID NO: 36 (denominada H6 no presente pedido), SEQ ID NO: 37/SEQ ID NO: 38 (denominada H10 no presente pedido), SEQ ID NO: 39/SEQ ID NO: 40 (denominada H12 no presente pedido), SEQ ID NO: 41/SEQ ID NO: 42

(denominada PDL-D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 43/SEQ ID NO: 44  
(denominada PDL-D11 no presente pedido), SEQ ID NO: 45/SEQ ID NO: 46  
(denominada PDL-H1 no presente pedido), SEQ ID NO: 47/SEQ ID NO: 48  
(denominada RB4 no presente pedido), SEQ ID NO: 49/SEQ ID NO: 50  
(denominada RB11 no presente pedido), SEQ ID NO: 51/SEQ ID NO: 52  
(denominada RC5 no presente pedido), SEQ ID NO: 53/SEQ ID NO: 54  
(denominada RF5 no presente pedido), SEQ ID NO: 55/SEQ ID NO: 56  
(denominada RG9 no presente pedido), SEQ ID NO: 57/SEQ ID NO: 58  
(denominada RD1 no presente pedido), SEQ ID NO: 59/SEQ ID NO: 60  
(denominada RF11 no presente pedido), SEQ ID NO: 61/SEQ ID NO: 62  
(denominada RH11 no presente pedido), SEQ ID NO: 63/SEQ ID NO: 64  
(denominada RD9 no presente pedido), SEQ ID NO: 65/SEQ ID NO: 66  
(denominada RE10 no presente pedido), SEQ ID NO: 67/SEQ ID NO: 68  
(denominada RA3 no presente pedido), SEQ ID NO: 69/SEQ ID NO: 70  
(denominada RG1 no presente pedido), SEQ ID NO: 71/SEQ ID NO: 72  
(denominada RB1 no presente pedido), SEQ ID NO: 73/SEQ ID NO: 74  
(denominada RG7 no presente pedido), SEQ ID NO: 75/SEQ ID NO: 76  
(denominada RA6 no presente pedido), SEQ ID NO: 77/SEQ ID NO: 78  
(denominada RA8 no presente pedido), SEQ ID NO: 79/SEQ ID NO: 80  
(denominada RA9 no presente pedido), SEQ ID NO: 81/SEQ ID NO: 82  
(denominada RB5 no presente pedido), SEQ ID NO: 83/SEQ ID NO: 84  
(denominada RB8 no presente pedido), SEQ ID NO: 85/SEQ ID NO: 86  
(denominada RC8 no presente pedido), SEQ ID NO: 87/SEQ ID NO: 88  
(denominada RC10 no presente pedido), SEQ ID NO: 89/SEQ ID NO: 90  
(denominada RD2 no presente pedido), SEQ ID NO: 91/SEQ ID NO: 92  
(denominada RE8 no presente pedido), SEQ ID NO: 93/SEQ ID NO: 94  
(denominada RE9 no presente pedido), SEQ ID NO: 95/SEQ ID NO: 96  
(denominada RG12 no presente pedido), SEQ ID NO: 97/SEQ ID NO: 98

(denominada RSA1 no presente pedido), SEQ ID NO: 99/SEQ ID NO: 100  
(denominada R2A7 no presente pedido), SEQ ID NO: 101/SEQ ID NO: 102  
(denominada R2B12 no presente pedido), SEQ ID NO: 103/SEQ ID NO: 104  
(denominada R2C9 no presente pedido), SEQ ID NO: 105/SEQ ID NO: 106  
(denominada R2D5 no presente pedido), SEQ ID NO: 107/SEQ ID NO: 108  
(denominada R2D7 no presente pedido), SEQ ID NO: 109/SEQ ID NO: 110  
(denominada R2F4 no presente pedido), SEQ ID NO: 111/SEQ ID NO: 112  
(denominada R2A10 no presente pedido), SEQ ID NO: 113/SEQ ID NO: 114  
(denominada R2E2 no presente pedido), SEQ ID NO: 115/SEQ ID NO: 116  
(denominada R3B8 no presente pedido), SEQ ID NO: 117/SEQ ID NO: 118  
(denominada R3C3 no presente pedido), SEQ ID NO: 119/SEQ ID NO: 120  
(denominada R3E9 no presente pedido), SEQ ID NO: 121/SEQ ID NO: 122  
(denominada R3E10 no presente pedido), SEQ ID NO: 123/SEQ ID NO: 124  
(denominada R3F7 no presente pedido), SEQ ID NO: 125/SEQ ID NO: 126  
(denominada R3F10 no presente pedido), SEQ ID NO: 127/SEQ ID NO: 128  
(denominada R4B10 no presente pedido), SEQ ID NO: 129/SEQ ID NO: 130  
(denominada R4H1 no presente pedido), SEQ ID NO: 131/SEQ ID NO: 132  
(denominada R4A11 no presente pedido), SEQ ID NO: 133/SEQ ID NO: 134  
(denominada R3D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 135/SEQ ID NO: 136  
(denominada R5B8 no presente pedido), SEQ ID NO: 137/SEQ ID NO: 138  
(denominada SH1A1Q no presente pedido), SEQ ID NO: 139/SEQ ID NO: 140  
(denominada SH1B7B(K) no presente pedido), SEQ ID NO: 141/SEQ ID NO: 142  
(denominada SH1C1 no presente pedido), SEQ ID NO: 143/SEQ ID NO: 144  
(denominada SH1C8 no presente pedido), SEQ ID NO: 145/SEQ ID NO: 146  
(denominada SH1E10 no presente pedido), SEQ ID NO: 147/SEQ ID NO: 148  
(denominada SH1E2 no presente pedido), SEQ ID NO: 149/SEQ ID NO: 150  
(denominada SH1A9 no presente pedido), SEQ ID NO: 151/SEQ ID NO: 152  
(denominada SH1B11 no presente pedido), SEQ ID NO: 153/SEQ ID NO: 154

(denominada SH1E4 no presente pedido), SEQ ID NO: 155/SEQ ID NO: 156  
(denominada SH1B3 no presente pedido), SEQ ID NO: 157/SEQ ID NO: 158  
(denominada SH1D1 no presente pedido), SEQ ID NO: 159/SEQ ID NO: 160  
(denominada SH1D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 161/SEQ ID NO: 162  
(denominada SH1D12 no presente pedido), SEQ ID NO: 163/SEQ ID NO: 164  
(denominada SH1E1 no presente pedido), SEQ ID NO: 165/SEQ ID NO: 166  
(denominada SH1G9 no presente pedido), SEQ ID NO: 167/SEQ ID NO: 168  
(denominada SH1A11 no presente pedido), SEQ ID NO: 169/SEQ ID NO: 170  
(denominada SH1C2 no presente pedido), SEQ ID NO: 171/SEQ ID NO: 172  
(denominada SH1G8 no presente pedido), SEQ ID NO: 173/SEQ ID NO: 174  
(denominada SH1H2 no presente pedido), SEQ ID NO: 175/SEQ ID NO: 176  
(denominada SH1B10 no presente pedido), SEQ ID NO: 177/SEQ ID NO: 178  
(denominada SH1B7A(L) no presente pedido), SEQ ID NO: 179/SEQ ID NO: 180  
(denominada SH1E6 no presente pedido), SEQ ID NO: 181/SEQ ID NO: 182  
(denominada SH1C11 no presente pedido), SEQ ID NO: 183/SEQ ID NO: 184  
(denominada SH1A2 no presente pedido), SEQ ID NO: 185/SEQ ID NO: 186  
(denominada SH1B1 no presente pedido), SEQ ID NO: 187/SEQ ID NO: 188  
(denominada R6B2 no presente pedido), SEQ ID NO: 189/SEQ ID NO: 190  
(denominada R6B7 no presente pedido), SEQ ID NO: 191/SEQ ID NO: 192  
(denominada R6B11 no presente pedido), SEQ ID NO: 193/SEQ ID NO: 194  
(denominada R6D1 no presente pedido), SEQ ID NO: 195/SEQ ID NO: 196  
(denominada R6C8 no presente pedido), SEQ ID NO: 197/SEQ ID NO: 198  
(denominada R9G8 no presente pedido), SEQ ID NO: 199/SEQ ID NO: 200  
(denominada R7D1 no presente pedido), SEQ ID NO: 201/SEQ ID NO: 202  
(denominada R7D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 203/SEQ ID NO: 204  
(denominada R7E7 no presente pedido), SEQ ID NO: 205/SEQ ID NO: 206  
(denominada R7F2 no presente pedido), SEQ ID NO: 207/SEQ ID NO: 208  
(denominada R7F7 no presente pedido), SEQ ID NO: 209/SEQ ID NO: 210

(denominada R9H2 no presente pedido), SEQ ID NO: 211/SEQ ID NO: 212  
(denominada R9H6 no presente pedido), SEQ ID NO: 213/SEQ ID NO: 214  
(denominada H6B1L no presente pedido), SEQ ID NO: 215/SEQ ID NO: 216  
(denominada H6A1 no presente pedido), SEQ ID NO: 217/SEQ ID NO: 218  
(denominada H6B1 no presente pedido), SEQ ID NO: 219/SEQ ID NO: 220  
(denominada H6B2 no presente pedido), SEQ ID NO: 221/SEQ ID NO: 222  
(denominada H19C no presente pedido), SEQ ID NO: 223/SEQ ID NO: 224  
(denominada H110D no presente pedido), SEQ ID NO: 225/SEQ ID NO: 226  
(denominada H11F no presente pedido), SEQ ID NO: 227/SEQ ID NO: 228  
(denominada H1C1 no presente pedido), SEQ ID NO: 229/SEQ ID NO: 230  
(denominada GPG1A2 no presente pedido), SEQ ID NO: 231/SEQ ID NO: 232  
(denominada GP GG8 no presente pedido), SEQ ID NO: 233/SEQ ID NO: 234  
(denominada GP GG10 no presente pedido), SEQ ID NO: 235/SEQ ID NO: 236  
(denominada GPGH7 no presente pedido), SEQ ID NO: 237/SEQ ID NO: 238  
(denominada GPGH10 no presente pedido), SEQ ID NO: 239/SEQ ID NO: 240  
(denominada GPGH11 no presente pedido), SEQ ID NO: 241/SEQ ID NO: 242  
(denominada GPGH10P no presente pedido), e combinações das mesmas.

[007] A presente divulgação fornece um fragmento Fab de anticorpo totalmente humano, que tem uma região de domínio variável de uma cadeia pesada e uma região de domínio variável de uma cadeia leve, em que a sequência de domínio variável da cadeia pesada que é de pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ

ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 241, e combinações das mesmas, e que tem uma sequência de domínio variável da cadeia leve que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID

NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas. Preferencialmente, o fragmento Fab de anticorpo totalmente humano tem tanto uma região de domínio variável da cadeia pesada como uma região de domínio variável da cadeia leve, em que o anticorpo tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada/leve selecionada a partir do grupo que consiste em 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: 20, SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 22, 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: 48, SEQ ID NO: 49/SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51/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: 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: 85/SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87/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, SEQ ID NO: 95/SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97/SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99/SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101/SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103/SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105/SEQ ID NO: 106, 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: 138, 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, SEQ ID NO: 157/SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159/SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161/SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163/SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165/SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167/SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169/SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171/SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173/SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175/SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177/SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179/SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181/SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183/SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185/SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187/SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189/SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191/SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193/SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195/SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197/SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 199/SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 201/SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203/SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205/SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207/SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209/SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211/SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213/SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215/SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217/SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219/SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221/SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223/SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225/SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227/SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229/SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231/SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233/SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235/SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237/SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239/SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241/SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas.

[008] A presente divulgação fornece um anticorpo humano de cadeia única, que tem uma região de domínio variável de uma cadeia pesada e uma região de domínio variável de uma cadeia leve e um ligante peptídico em conexão com as regiões de domínio variável da cadeia pesada e cadeia leve, em que a sequência de domínio variável da cadeia pesada é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que

consiste em SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 241, e combinações das mesmas, e que tem uma sequência de domínio variável da cadeia leve que é pelo menos 95% idêntica às

sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas. Preferencialmente, o anticorpo de

cadeia única totalmente humano tem tanto uma região de domínio variável da cadeia pesada como uma região de domínio variável da cadeia leve, em que o anticorpo totalmente humano de cadeia única tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada/leve selecionada a partir do grupo que consiste em 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: 20, SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 22, 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: 48, SEQ ID NO: 49/SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51/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: 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: 85/SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87/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, SEQ ID NO: 95/SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97/SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99/SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101/SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103/SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105/SEQ ID NO: 106, 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: 138, 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, SEQ ID NO: 157/SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159/SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161/SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163/SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165/SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167/SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169/SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171/SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173/SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175/SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177/SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179/SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181/SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183/SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185/SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187/SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189/SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191/SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193/SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195/SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197/SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 199/SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 201/SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203/SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205/SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207/SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209/SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211/SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213/SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215/SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217/SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219/SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221/SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223/SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225/SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227/SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229/SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231/SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233/SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235/SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237/SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239/SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241/SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas.

[009] A presente divulgação fornece ainda um método para tratar um amplo espectro de cânceres de mamíferos ou um amplo espectro de doenças inflamatórias e doenças autoimunes, que compreende administrar uma quantidade efetiva de um polipeptídeo anti-PD-L1, em que o polipeptídeo anti-PD-L1 é selecionado a partir do grupo que consiste em um anticorpo totalmente humano de uma classe IgG que se liga a um epítipo de PD-L1 com uma afinidade de ligação de pelo menos  $10^{-6}$  M, um fragmento Fab de anticorpo totalmente humano, que tem uma região de domínio variável de uma cadeia pesada e uma região de domínio variável de uma cadeia leve, um anticorpo humano de cadeia única que tem uma região de domínio variável de uma cadeia pesada e uma região de domínio variável de uma cadeia leve e um peptídeo ligante em conexão com as regiões de domínio variável da cadeia pesada e da cadeia pesada e da cadeia leve, e combinações das mesmas;

[0010] em que o anticorpo totalmente humano tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID

NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 241, e combinações das mesmas, e que tem uma sequência de domínio variável da cadeia leve que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID



NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 242, e combinações das mesmas.

[0011] em que o fragmento Fab de anticorpo totalmente humano tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID

NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 241, e combinações das mesmas, e que tem a sequência de domínio variável da cadeia leve que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ

ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 242, e combinações das mesmas.

[0012]em que o anticorpo humano de cadeia única tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO:

57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 241, e combinações das mesmas, e que tem a sequência de domínio variável da cadeia leve que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50,

SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas.

[0013] Preferencialmente, o anticorpo totalmente humano tem tanto uma cadeia pesada como uma cadeia leve, em que o anticorpo tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada/leve selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1/SEQ ID NO: 2 (denominada E6 no presente pedido), SEQ ID NO: 3/SEQ ID NO: 4 (denominada E7 no presente pedido), SEQ ID NO: 5/SEQ ID NO: 6 (denominada E9 no presente pedido), SEQ ID NO:

7/SEQ ID NO: 8 (denominada E11 no presente pedido), SEQ ID NO: 9/SEQ ID NO: 10 (denominada F1 no presente pedido), SEQ ID NO: 11/SEQ ID NO: 12 (denominada F4 no presente pedido), SEQ ID NO: 13/SEQ ID NO: 14 (denominada F7 no presente pedido), SEQ ID NO: 15/SEQ ID NO: 16 (denominada F8 no presente pedido), SEQ ID NO: 17/SEQ ID NO: 18 (denominada F11 no presente pedido), SEQ ID NO: 19/SEQ ID NO: 20 (denominada G4 no presente pedido), SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 22 (denominada G9 no presente pedido), SEQ ID NO: 23/SEQ ID NO: 24 (denominada G11 no presente pedido), SEQ ID NO: 25/SEQ ID NO: 26 (denominada G12 no presente pedido), SEQ ID NO: 27/SEQ ID NO: 28 (denominada H1 no presente pedido), SEQ ID NO: 29/SEQ ID NO: 30 (denominada H3 no presente pedido), SEQ ID NO: 31/SEQ ID NO: 32 (denominada H4 no presente pedido), SEQ ID NO: 33/SEQ ID NO: 34 (denominada H5 no presente pedido), SEQ ID NO: 35/SEQ ID NO: 36 (denominada H6 no presente pedido), SEQ ID NO: 37/SEQ ID NO: 38 (denominada H10 no presente pedido), SEQ ID NO: 39/SEQ ID NO: 40 (denominada H12 no presente pedido), SEQ ID NO: 41/SEQ ID NO: 42 (denominada PDL-D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 43/SEQ ID NO: 44 (denominada PDL-D11 no presente pedido), SEQ ID NO: 45/SEQ ID NO: 46 (denominada PDL-H1 no presente pedido), SEQ ID NO: 47/SEQ ID NO: 48 (denominada RB4 no presente pedido), SEQ ID NO: 49/SEQ ID NO: 50 (denominada RB11 no presente pedido), SEQ ID NO: 51/SEQ ID NO: 52 (denominada RC5 no presente pedido), SEQ ID NO: 53/SEQ ID NO: 54 (denominada RF5 no presente pedido), SEQ ID NO: 55/SEQ ID NO: 56 (denominada RG9 no presente pedido), SEQ ID NO: 57/SEQ ID NO: 58 (denominada RD1 no presente pedido), SEQ ID NO: 59/SEQ ID NO: 60 (denominada RF11 no presente pedido), SEQ ID NO: 61/SEQ ID NO: 62 (denominada RH11 no presente pedido), SEQ ID NO: 63/SEQ ID NO: 64

(denominada RD9 no presente pedido), SEQ ID NO: 65/SEQ ID NO: 66  
(denominada RE10 no presente pedido), SEQ ID NO: 67/SEQ ID NO: 68  
(denominada RA3 no presente pedido), SEQ ID NO: 69/SEQ ID NO: 70  
(denominada RG1 no presente pedido), SEQ ID NO: 71/SEQ ID NO: 72  
(denominada RB1 no presente pedido), SEQ ID NO: 73/SEQ ID NO: 74  
(denominada RG7 no presente pedido), SEQ ID NO: 75/SEQ ID NO: 76  
(denominada RA6 no presente pedido), SEQ ID NO: 77/SEQ ID NO: 78  
(denominada RA8 no presente pedido), SEQ ID NO: 79/SEQ ID NO: 80  
(denominada RA9 no presente pedido), SEQ ID NO: 81/SEQ ID NO: 82  
(denominada RB5 no presente pedido), SEQ ID NO: 83/SEQ ID NO: 84  
(denominada RB8 no presente pedido), SEQ ID NO: 85/SEQ ID NO: 86  
(denominada RC8 no presente pedido), SEQ ID NO: 87/SEQ ID NO: 88  
(denominada RC10 no presente pedido), SEQ ID NO: 89/SEQ ID NO: 90  
(denominada RD2 no presente pedido), SEQ ID NO: 91/SEQ ID NO: 92  
(denominada RE8 no presente pedido), SEQ ID NO: 93/SEQ ID NO: 94  
(denominada RE9 no presente pedido), SEQ ID NO: 95/SEQ ID NO: 96  
(denominada RG12 no presente pedido), SEQ ID NO: 97/SEQ ID NO: 98  
(denominada RSA1 no presente pedido), SEQ ID NO: 99/SEQ ID NO: 100  
(denominada R2A7 no presente pedido), SEQ ID NO: 101/SEQ ID NO: 102  
(denominada R2B12 no presente pedido), SEQ ID NO: 103/SEQ ID NO: 104  
(denominada R2C9 no presente pedido), SEQ ID NO: 105/SEQ ID NO: 106  
(denominada R2D5 no presente pedido), SEQ ID NO: 107/SEQ ID NO: 108  
(denominada R2D7 no presente pedido), SEQ ID NO: 109/SEQ ID NO: 110  
(denominada R2F4 no presente pedido), SEQ ID NO: 111/SEQ ID NO: 112  
(denominada R2A10 no presente pedido), SEQ ID NO: 113/SEQ ID NO: 114  
(denominada R2E2 no presente pedido), SEQ ID NO: 115/SEQ ID NO: 116  
(denominada R3B8 no presente pedido), SEQ ID NO: 117/SEQ ID NO: 118  
(denominada R3C3 no presente pedido), SEQ ID NO: 119/SEQ ID NO: 120

(denominada R3E9 no presente pedido), SEQ ID NO: 121/SEQ ID NO: 122  
(denominada R3E10 no presente pedido), SEQ ID NO: 123/SEQ ID NO: 124  
(denominada R3F7 no presente pedido), SEQ ID NO: 125/SEQ ID NO: 126  
(denominada R3F10 no presente pedido), SEQ ID NO: 127/SEQ ID NO: 128  
(denominada R4B10 no presente pedido), SEQ ID NO: 129/SEQ ID NO: 130  
(denominada R4H1 no presente pedido), SEQ ID NO: 131/SEQ ID NO: 132  
(denominada R4A11 no presente pedido), SEQ ID NO: 133/SEQ ID NO: 134  
(denominada R3D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 135/SEQ ID NO: 136  
(denominada R5B8 no presente pedido), SEQ ID NO: 137/SEQ ID NO: 138  
(denominada SH1A1Q no presente pedido), SEQ ID NO: 139/SEQ ID NO: 140  
(denominada SH1B7B(K) no presente pedido), SEQ ID NO: 141/SEQ ID NO: 142  
(denominada SH1C1 no presente pedido), SEQ ID NO: 143/SEQ ID NO: 144  
(denominada SH1C8 no presente pedido), SEQ ID NO: 145/SEQ ID NO: 146  
(denominada SH1E10 no presente pedido), SEQ ID NO: 147/SEQ ID NO: 148  
(denominada SH1E2 no presente pedido), SEQ ID NO: 149/SEQ ID NO: 150  
(denominada SH1A9 no presente pedido), SEQ ID NO: 151/SEQ ID NO: 152  
(denominada SH1B11 no presente pedido), SEQ ID NO: 153/SEQ ID NO: 154  
(denominada SH1E4 no presente pedido), SEQ ID NO: 155/SEQ ID NO: 156  
(denominada SH1B3 no presente pedido), SEQ ID NO: 157/SEQ ID NO: 158  
(denominada SH1D1 no presente pedido), SEQ ID NO: 159/SEQ ID NO: 160  
(denominada SH1D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 161/SEQ ID NO: 162  
(denominada SH1D12 no presente pedido), SEQ ID NO: 163/SEQ ID NO: 164  
(denominada SH1E1 no presente pedido), SEQ ID NO: 165/SEQ ID NO: 166  
(denominada SH1G9 no presente pedido), SEQ ID NO: 167/SEQ ID NO: 168  
(denominada SH1A11 no presente pedido), SEQ ID NO: 169/SEQ ID NO: 170  
(denominada SH1C2 no presente pedido), SEQ ID NO: 171/SEQ ID NO: 172  
(denominada SH1G8 no presente pedido), SEQ ID NO: 173/SEQ ID NO: 174  
(denominada SH1H2 no presente pedido), SEQ ID NO: 175/SEQ ID NO: 176



(denominada SH1B10 no presente pedido), SEQ ID NO: 177/SEQ ID NO: 178  
(denominada SH1B7A(L) no presente pedido), SEQ ID NO: 179/SEQ ID NO: 180  
(denominada SH1E6 no presente pedido), SEQ ID NO: 181/SEQ ID NO: 182  
(denominada SH1C11 no presente pedido), SEQ ID NO: 183/SEQ ID NO: 184  
(denominada SH1A2 no presente pedido), SEQ ID NO: 185/SEQ ID NO: 186  
(denominada SH1B1 no presente pedido), SEQ ID NO: 187/SEQ ID NO: 188  
(denominada R6B2 no presente pedido), SEQ ID NO: 189/SEQ ID NO: 190  
(denominada R6B7 no presente pedido), SEQ ID NO: 191/SEQ ID NO: 192  
(denominada R6B11 no presente pedido), SEQ ID NO: 193/SEQ ID NO: 194  
(denominada R6D1 no presente pedido), SEQ ID NO: 195/SEQ ID NO: 196  
(denominada R6C8 no presente pedido), SEQ ID NO: 197/SEQ ID NO: 198  
(denominada R9G8 no presente pedido), SEQ ID NO: 199/SEQ ID NO: 200  
(denominada R7D1 no presente pedido), SEQ ID NO: 201/SEQ ID NO: 202  
(denominada R7D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 203/SEQ ID NO: 204  
(denominada R7E7 no presente pedido), SEQ ID NO: 205/SEQ ID NO: 206  
(denominada R7F2 no presente pedido), SEQ ID NO: 207/SEQ ID NO: 208  
(denominada R7F7 no presente pedido), SEQ ID NO: 209/SEQ ID NO: 210  
(denominada R9H2 no presente pedido), SEQ ID NO: 211/SEQ ID NO: 212  
(denominada R9H6 no presente pedido), SEQ ID NO: 213/SEQ ID NO: 214  
(denominada H6B1L no presente pedido), SEQ ID NO: 215/SEQ ID NO: 216  
(denominada H6A1 no presente pedido), SEQ ID NO: 217/SEQ ID NO: 218  
(denominada H6B1 no presente pedido), SEQ ID NO: 219/SEQ ID NO: 220  
(denominada H6B2 no presente pedido), SEQ ID NO: 221/SEQ ID NO: 222  
(denominada H19C no presente pedido), SEQ ID NO: 223/SEQ ID NO: 224  
(denominada H110D no presente pedido), SEQ ID NO: 225/SEQ ID NO: 226  
(denominada H11F no presente pedido), SEQ ID NO: 227/SEQ ID NO: 228  
(denominada H1C1 no presente pedido), SEQ ID NO: 229/SEQ ID NO: 230  
(denominada GPG1A2 no presente pedido), SEQ ID NO: 231/SEQ ID NO: 232

(denominada GPGG8 no presente pedido), SEQ ID NO: 233/SEQ ID NO: 234  
(denominada GPGG10 no presente pedido), SEQ ID NO: 235/SEQ ID NO: 236  
(denominada GPGH7 no presente pedido), SEQ ID NO: 237/SEQ ID NO: 238  
(denominada GPGH10 no presente pedido), SEQ ID NO: 239/SEQ ID NO: 240  
(denominada GPGH11 no presente pedido), SEQ ID NO: 241/SEQ ID NO: 242  
(denominada GPGH10P no presente pedido), e combinações das mesmas.  
Preferencialmente, o fragmento Fab de anticorpo totalmente humano tem tanto uma região de domínio variável da cadeia pesada como uma região de domínio variável da cadeia leve, em que o anticorpo tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada/leve selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1/SEQ ID NO: 2 (denominada E6 no presente pedido), SEQ ID NO: 3/SEQ ID NO: 4 (denominada E7 no presente pedido), SEQ ID NO: 5/SEQ ID NO: 6 (denominada E9 no presente pedido), SEQ ID NO: 7/SEQ ID NO: 8 (denominada E11 no presente pedido), SEQ ID NO: 9/SEQ ID NO: 10 (denominada F1 no presente pedido), SEQ ID NO: 11/SEQ ID NO: 12 (denominada F4 no presente pedido), SEQ ID NO: 13/SEQ ID NO: 14 (denominada F7 no presente pedido), SEQ ID NO: 15/SEQ ID NO: 16 (denominada F8 no presente pedido), SEQ ID NO: 17/SEQ ID NO: 18 (denominada F11 no presente pedido), SEQ ID NO: 19/SEQ ID NO: 20 (denominada G4 no presente pedido), SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 22 (denominada G9 no presente pedido), SEQ ID NO: 23/SEQ ID NO: 24 (denominada G11 no presente pedido), SEQ ID NO: 25/SEQ ID NO: 26 (denominada G12 no presente pedido), SEQ ID NO: 27/SEQ ID NO: 28 (denominada H1 no presente pedido), SEQ ID NO: 29/SEQ ID NO: 30 (denominada H3 no presente pedido), SEQ ID NO: 31/SEQ ID NO: 32 (denominada H4 no presente pedido), SEQ ID NO: 33/SEQ ID NO: 34 (denominada H5 no presente pedido), SEQ ID NO: 35/SEQ ID NO: 36 (denominada H6 no presente pedido), SEQ ID NO: 37/SEQ ID NO: 38

(denominada H10 no presente pedido), SEQ ID NO: 39/SEQ ID NO: 40  
(denominada H12 no presente pedido), SEQ ID NO: 41/SEQ ID NO: 42  
(denominada PDL-D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 43/SEQ ID NO: 44  
(denominada PDL-D11 no presente pedido), SEQ ID NO: 45/SEQ ID NO: 46  
(denominada PDL-H1 no presente pedido), SEQ ID NO: 47/SEQ ID NO: 48  
(denominada RB4 no presente pedido), SEQ ID NO: 49/SEQ ID NO: 50  
(denominada RB11 no presente pedido), SEQ ID NO: 51/SEQ ID NO: 52  
(denominada RC5 no presente pedido), SEQ ID NO: 53/SEQ ID NO: 54  
(denominada RF5 no presente pedido), SEQ ID NO: 55/SEQ ID NO: 56  
(denominada RG9 no presente pedido), SEQ ID NO: 57/SEQ ID NO: 58  
(denominada RD1 no presente pedido), SEQ ID NO: 59/SEQ ID NO: 60  
(denominada RF11 no presente pedido), SEQ ID NO: 61/SEQ ID NO: 62  
(denominada RH11 no presente pedido), SEQ ID NO: 63/SEQ ID NO: 64  
(denominada RD9 no presente pedido), SEQ ID NO: 65/SEQ ID NO: 66  
(denominada RE10 no presente pedido), SEQ ID NO: 67/SEQ ID NO: 68  
(denominada RA3 no presente pedido), SEQ ID NO: 69/SEQ ID NO: 70  
(denominada RG1 no presente pedido), SEQ ID NO: 71/SEQ ID NO: 72  
(denominada RB1 no presente pedido), SEQ ID NO: 73/SEQ ID NO: 74  
(denominada RG7 no presente pedido), SEQ ID NO: 75/SEQ ID NO: 76  
(denominada RA6 no presente pedido), SEQ ID NO: 77/SEQ ID NO: 78  
(denominada RA8 no presente pedido), SEQ ID NO: 79/SEQ ID NO: 80  
(denominada RA9 no presente pedido), SEQ ID NO: 81/SEQ ID NO: 82  
(denominada RB5 no presente pedido), SEQ ID NO: 83/SEQ ID NO: 84  
(denominada RB8 no presente pedido), SEQ ID NO: 85/SEQ ID NO: 86  
(denominada RC8 no presente pedido), SEQ ID NO: 87/SEQ ID NO: 88  
(denominada RC10 no presente pedido), SEQ ID NO: 89/SEQ ID NO: 90  
(denominada RD2 no presente pedido), SEQ ID NO: 91/SEQ ID NO: 92  
(denominada RE8 no presente pedido), SEQ ID NO: 93/SEQ ID NO: 94

(denominada RE9 no presente pedido), SEQ ID NO: 95/SEQ ID NO: 96  
(denominada RG12 no presente pedido), SEQ ID NO: 97/SEQ ID NO: 98  
(denominada RSA1 no presente pedido), SEQ ID NO: 99/SEQ ID NO: 100  
(denominada R2A7 no presente pedido), SEQ ID NO: 101/SEQ ID NO: 102  
(denominada R2B12 no presente pedido), SEQ ID NO: 103/SEQ ID NO: 104  
(denominada R2C9 no presente pedido), SEQ ID NO: 105/SEQ ID NO: 106  
(denominada R2D5 no presente pedido), SEQ ID NO: 107/SEQ ID NO: 108  
(denominada R2D7 no presente pedido), SEQ ID NO: 109/SEQ ID NO: 110  
(denominada R2F4 no presente pedido), SEQ ID NO: 111/SEQ ID NO: 112  
(denominada R2A10 no presente pedido), SEQ ID NO: 113/SEQ ID NO: 114  
(denominada R2E2 no presente pedido), SEQ ID NO: 115/SEQ ID NO: 116  
(denominada R3B8 no presente pedido), SEQ ID NO: 117/SEQ ID NO: 118  
(denominada R3C3 no presente pedido), SEQ ID NO: 119/SEQ ID NO: 120  
(denominada R3E9 no presente pedido), SEQ ID NO: 121/SEQ ID NO: 122  
(denominada R3E10 no presente pedido), SEQ ID NO: 123/SEQ ID NO: 124  
(denominada R3F7 no presente pedido), SEQ ID NO: 125/SEQ ID NO: 126  
(denominada R3F10 no presente pedido), SEQ ID NO: 127/SEQ ID NO: 128  
(denominada R4B10 no presente pedido), SEQ ID NO: 129/SEQ ID NO: 130  
(denominada R4H1 no presente pedido), SEQ ID NO: 131/SEQ ID NO: 132  
(denominada R4A11 no presente pedido), SEQ ID NO: 133/SEQ ID NO: 134  
(denominada R3D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 135/SEQ ID NO: 136  
(denominada R5B8 no presente pedido), SEQ ID NO: 137/SEQ ID NO: 138  
(denominada SH1A1Q no presente pedido), SEQ ID NO: 139/SEQ ID NO: 140  
(denominada SH1B7B(K) no presente pedido), SEQ ID NO: 141/SEQ ID NO: 142  
(denominada SH1C1 no presente pedido), SEQ ID NO: 143/SEQ ID NO: 144  
(denominada SH1C8 no presente pedido), SEQ ID NO: 145/SEQ ID NO: 146  
(denominada SH1E10 no presente pedido), SEQ ID NO: 147/SEQ ID NO: 148  
(denominada SH1E2 no presente pedido), SEQ ID NO: 149/SEQ ID NO: 150

(denominada SH1A9 no presente pedido), SEQ ID NO: 151/SEQ ID NO: 152  
(denominada SH1B11 no presente pedido), SEQ ID NO: 153/SEQ ID NO: 154  
(denominada SH1E4 no presente pedido), SEQ ID NO: 155/SEQ ID NO: 156  
(denominada SH1B3 no presente pedido), SEQ ID NO: 157/SEQ ID NO: 158  
(denominada SH1D1 no presente pedido), SEQ ID NO: 159/SEQ ID NO: 160  
(denominada SH1D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 161/SEQ ID NO: 162  
(denominada SH1D12 no presente pedido), SEQ ID NO: 163/SEQ ID NO: 164  
(denominada SH1E1 no presente pedido), SEQ ID NO: 165/SEQ ID NO: 166  
(denominada SH1G9 no presente pedido), SEQ ID NO: 167/SEQ ID NO: 168  
(denominada SH1A11 no presente pedido), SEQ ID NO: 169/SEQ ID NO: 170  
(denominada SH1C2 no presente pedido), SEQ ID NO: 171/SEQ ID NO: 172  
(denominada SH1G8 no presente pedido), SEQ ID NO: 173/SEQ ID NO: 174  
(denominada SH1H2 no presente pedido), SEQ ID NO: 175/SEQ ID NO: 176  
(denominada SH1B10 no presente pedido), SEQ ID NO: 177/SEQ ID NO: 178  
(denominada SH1B7A(L) no presente pedido), SEQ ID NO: 179/SEQ ID NO: 180  
(denominada SH1E6 no presente pedido), SEQ ID NO: 181/SEQ ID NO: 182  
(denominada SH1C11 no presente pedido), SEQ ID NO: 183/SEQ ID NO: 184  
(denominada SH1A2 no presente pedido), SEQ ID NO: 185/SEQ ID NO: 186  
(denominada SH1B1 no presente pedido), SEQ ID NO: 187/SEQ ID NO: 188  
(denominada R6B2 no presente pedido), SEQ ID NO: 189/SEQ ID NO: 190  
(denominada R6B7 no presente pedido), SEQ ID NO: 191/SEQ ID NO: 192  
(denominada R6B11 no presente pedido), SEQ ID NO: 193/SEQ ID NO: 194  
(denominada R6D1 no presente pedido), SEQ ID NO: 195/SEQ ID NO: 196  
(denominada R6C8 no presente pedido), SEQ ID NO: 197/SEQ ID NO: 198  
(denominada R9G8 no presente pedido), SEQ ID NO: 199/SEQ ID NO: 200  
(denominada R7D1 no presente pedido), SEQ ID NO: 201/SEQ ID NO: 202  
(denominada R7D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 203/SEQ ID NO: 204  
(denominada R7E7 no presente pedido), SEQ ID NO: 205/SEQ ID NO: 206

(denominada R7F2 no presente pedido), SEQ ID NO: 207/SEQ ID NO: 208  
(denominada R7F7 no presente pedido), SEQ ID NO: 209/SEQ ID NO: 210  
(denominada R9H2 no presente pedido), SEQ ID NO: 211/SEQ ID NO: 212  
(denominada R9H6 no presente pedido), SEQ ID NO: 213/SEQ ID NO: 214  
(denominada H6B1L no presente pedido), SEQ ID NO: 215/SEQ ID NO: 216  
(denominada H6A1 no presente pedido), SEQ ID NO: 217/SEQ ID NO: 218  
(denominada H6B1 no presente pedido), SEQ ID NO: 219/SEQ ID NO: 220  
(denominada H6B2 no presente pedido), SEQ ID NO: 221/SEQ ID NO: 222  
(denominada H19C no presente pedido), SEQ ID NO: 223/SEQ ID NO: 224  
(denominada H110D no presente pedido), SEQ ID NO: 225/SEQ ID NO: 226  
(denominada H11F no presente pedido), SEQ ID NO: 227/SEQ ID NO: 228  
(denominada H1C1 no presente pedido), SEQ ID NO: 229/SEQ ID NO: 230  
(denominada GPG1A2 no presente pedido), SEQ ID NO: 231/SEQ ID NO: 232  
(denominada GPGG8 no presente pedido), SEQ ID NO: 233/SEQ ID NO: 234  
(denominada GPGG10 no presente pedido), SEQ ID NO: 235/SEQ ID NO: 236  
(denominada GPGH7 no presente pedido), SEQ ID NO: 237/SEQ ID NO: 238  
(denominada GPGH10 no presente pedido), SEQ ID NO: 239/SEQ ID NO: 240  
(denominada GPGH11 no presente pedido), SEQ ID NO: 241/SEQ ID NO: 242  
(denominada GPGH10P no presente pedido), e combinações das mesmas.  
Preferencialmente, o anticorpo de cadeia única totalmente humano tem tanto uma região de domínio variável da cadeia pesada como uma região de domínio variável da cadeia leve, em que o anticorpo totalmente humano de cadeia única tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada/leve selecionada a partir do grupo que consiste em 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: 20, SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 22, 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: 48, SEQ ID NO: 49/SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51/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: 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: 85/SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87/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, SEQ ID NO: 95/SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97/SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99/SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101/SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103/SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105/SEQ ID NO: 106, 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: 138, 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, SEQ ID NO:

157/SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159/SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161/SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163/SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165/SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167/SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169/SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171/SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173/SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175/SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177/SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179/SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181/SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183/SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185/SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187/SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189/SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191/SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193/SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195/SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197/SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 199/SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 201/SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203/SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205/SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207/SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209/SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211/SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213/SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215/SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217/SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219/SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221/SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223/SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225/SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227/SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229/SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231/SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233/SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235/SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237/SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239/SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241/SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas.

[0014] Preferencialmente, o amplo espectro de cânceres de mamíferos a ser tratado é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de ovário, cólon, mama, pulmão, mielomas, tumores CNS neuroblástico-derivados, leucemias monocíticas, leucemias derivadas de células B, leucemias derivadas de células T, linfomas derivados de células B, linfomas derivados de células T, tumores derivados de mastócitos, e combinações dos mesmos. Preferencialmente, a doença autoimune ou doença inflamatória é selecionada a partir do grupo que consiste em inflamação da mucosa intestinal, doença



debilitante associada à colite, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, infecções virais, artrite reumatoide, osteoartrite, psoríase, doença de Crohn e doença inflamatória do intestino.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

[0015] A Figura 1 mostra anticorpos H6 e H10 anti-PD-L1 que se ligam a PD-L1 humano expresso em linfócitos humanos e a determinação de EC<sub>50</sub> na faixa de 100 pM.

[0016] A Figura 2 mostra anticorpos anti-PD-L1 divulgados que se ligam a linfócitos humanos através da análise FACS Aria.

[0017] A Figura 3 mostra os anticorpos H1, H6 e H10 anti-PD-L1 divulgados que inibem a proliferação de linfócitos.

[0018] A Figura 4 mostra o anticorpo H10 anti-PD-L1 divulgado inibindo a proliferação de células NK.

[0019] A Figura 5 mostra os anticorpos H6 e H10 anti-PD-L1 divulgados que aumentam a ativação celular e que a população de linfócito responsivo é a célula NK.

[0020] A Figura 6 mostra o efeito dos anticorpos H6 e H10 anti-PD-L1 sobre a progressão da doença em um modelo murino de esclerose múltipla (MS).

[0021] A Figura 7 mostra os resultados de experimentos de citometria de fluxo da ligação celular de EC<sub>50</sub>, demonstrando que as ligações do anticorpo G12 anti-PD-L1 se liga a superfície celular de células CHO transfectadas com PD-L1 inteiro de uma forma dependente da concentração.

[0022] A Figura 8 mostra os resultados de experimentos de citometria de fluxo de ligação celular de EC<sub>50</sub>, demonstrando que o anticorpo G12 anti-PD-L1 se liga em uma forma dependente da concentração à superfície celular de células de carcinoma ovariano ES-2 com IFN $\gamma$  para aumentar o nível de expressão de PD-L1 nessas células.

[0023] A Figura 9 mostra os dados de IC50 para o bloqueio da interação entre o PD-1 humano recombinante e o PD-L1 humano expresso em células CHO pelo anticorpo G12 anti-PD-L1.

[0024] A Figura 10 mostra uma reação linfócita mista (MLR) para avaliar o efeito dos anticorpos sobre a atividade de linfócitos em células efectoras de linfócitos. A secreção de IL-2 foi medida na presença ou ausência de anticorpo monoclonal humano anti-PD-L1. Os anticorpos usados foram o anticorpo G12 divulgado, conforme comparado aos anticorpos 10A5 e 12A4 anteriormente divulgados (Bristol-Myers/Medarex), que foram obtidos através de produção interna a partir das sequências de anticorpos divulgadas anteriormente (pedido de patente US 2009/0055944, cuja divulgação é incorporada ao presente pedido como referência).

[0025] A Figura 11 mostra uma reação linfócita mista (MLR) que foi empregada para demonstrar o efeito do bloqueio da via PD-L1/PD-1 pelos anticorpos anti-PD-L1 listados em células efectoras de linfócitos. A secreção de IFN- $\gamma$  foi medida na presença ou ausência de anticorpo monoclonal humano anti-PD-L1. Os anticorpos usados foram os anticorpos G12 divulgados, conforme comparado ao anticorpo 10A5 anteriormente divulgado (Bristol-Myers/Medarex), que foi obtido através de produção interna a partir das sequências de anticorpos divulgadas anteriormente (pedido de patente US 2009/0055944, cuja divulgação é incorporada ao presente pedido como referência).

[0026] A Figura 12 mostra uma reação linfócita mista (MLR) que foi empregada para avaliar o efeito dos anticorpos sobre a atividade de linfócitos dos anticorpos anti-PD-L1 nas células efectoras de linfócitos. A ativação de células T foi medida na presença ou ausência de anticorpo monoclonal humano anti-PD-L1. Os anticorpos usados foram os anticorpos G12 divulgados, conforme comparado aos anticorpos 10A5 e 12A4 anteriormente divulgados (Bristol-Myers/Medarex), que foram obtidos através de produção interna a partir das

sequências de anticorpos divulgadas anteriormente (pedido de patente US 2009/0055944, cuja divulgação é incorporada ao presente pedido como referência).

[0027] A Figura 13 mostra uma reação linfócita mista (MLR) que foi empregada para avaliar o efeito dos anticorpos sobre a atividade de linfócitos dos anticorpos anti-PD-L1 nas células efectoras de linfócitos. A ativação de células T foi medida na presença ou ausência de anticorpo monoclonal humano anti-PD-L1. Os anticorpos usados foram os anticorpos H6B1L, RSA1, RA3, RC5, SH1E2, SH1E4, SH1B11, e SH1C8 divulgados, conforme comparados aos anticorpos anteriormente divulgados 10A5 (Bristol-Myers/Medarex) e YW243.55S70 (Roche/Genentech), que foram obtidos através de produção interna a partir das sequências de anticorpos divulgadas anteriormente (pedido de patente US 2009/0055944 e pedido de patente US 2010/0203056, cuja divulgação é incorporada ao presente pedido como referência).

[0028] A Figura 14 mostra uma reação linfócita mista (MLR) para avaliar o efeito dos anticorpos sobre a atividade de linfócitos nas células efectoras de linfócitos. A secreção de IL-2 foi medida na presença ou ausência de anticorpo monoclonal humano anti-PD-L1. Os anticorpos usados foram os anticorpos H6B1L, RSA1, RA3, RC5, SH1E2, SH1E4, SH1B11, e SH1C8 divulgados, conforme comparados aos anticorpos anteriormente divulgados 10A5 (Bristol-Myers/Medarex) e YW243.55S70 (Roche/Genentech), que foram obtidos através de produção interna a partir das sequências de anticorpos divulgadas anteriormente (pedido de patente US 2009/0055944 e pedido de patente US 2010/0203056, cuja divulgação é incorporada ao presente pedido como referência).

[0029] A Figura 15 mostra uma reação linfócita mista (MLR) que foi empregada para demonstrar o efeito do bloqueio da via PD-L1/PD-1 pelos anticorpos anti-PD-L1 listados sobre células efectoras de linfócitos. A secreção de

IFN- $\gamma$  foi medida na presença ou ausência de anticorpo monoclonal humano anti-PD-L1. Os anticorpos usados foram os anticorpos H6B1L, RSA1, RA3, RC5, SH1E2, SH1E4, SH1B11, e SH1C8 divulgados, conforme comparados aos anticorpos anteriormente divulgados 10A5 (Bristol-Myers/Medarex) e YW243.55S70 (Roche/Genentech), que foram obtidos através de produção interna a partir das sequências de anticorpos divulgadas anteriormente (pedido de patente US 2009/0055944 e pedido de patente US 2010/0203056, cuja divulgação é incorporada ao presente pedido como referência).

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

[0030] A presente divulgação fornece um anticorpo totalmente humano de uma classe IgG que se liga a um epítopo de PD-L1 com afinidade de ligação de pelo menos  $10^{-6}$  M ou menor, que tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ

ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 241, e combinações das mesmas, e que tem uma sequência de domínio variável da cadeia leve que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ

ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas. Preferencialmente, o anticorpo totalmente humano tem tanto uma cadeia pesada como uma cadeia leve, em que o anticorpo tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada/leve selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1/SEQ ID NO: 2 (denominada E6 no presente pedido), SEQ ID NO: 3/SEQ ID NO: 4 (denominada E7 no presente pedido), SEQ ID NO: 5/SEQ ID NO: 6 (denominada E9 no presente pedido), SEQ ID NO: 7/SEQ ID NO: 8 (denominada E11 no presente pedido), SEQ ID NO: 9/SEQ ID NO: 10 (denominada F1 no presente pedido), SEQ ID NO: 11/SEQ ID NO: 12 (denominada F4 no presente pedido), SEQ ID NO: 13/SEQ ID NO: 14 (denominada F7 no presente pedido), SEQ ID NO: 15/SEQ ID NO: 16 (denominada F8 no presente pedido), SEQ ID NO: 17/SEQ ID NO: 18 (denominada F11 no presente pedido), SEQ ID NO: 19/SEQ ID NO: 20 (denominada G4 no presente pedido), SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 22 (denominada G9 no presente pedido), SEQ ID NO: 23/SEQ ID NO: 24 (denominada G11 no presente pedido), SEQ ID NO: 25/SEQ ID NO: 26

(denominada G12 no presente pedido), SEQ ID NO: 27/SEQ ID NO: 28  
(denominada H1 no presente pedido), SEQ ID NO: 29/SEQ ID NO: 30  
(denominada H3 no presente pedido), SEQ ID NO: 31/SEQ ID NO: 32  
(denominada H4 no presente pedido), SEQ ID NO: 33/SEQ ID NO: 34  
(denominada H5 no presente pedido), SEQ ID NO: 35/SEQ ID NO: 36  
(denominada H6 no presente pedido), SEQ ID NO: 37/SEQ ID NO: 38  
(denominada H10 no presente pedido), SEQ ID NO: 39/SEQ ID NO: 40  
(denominada H12 no presente pedido), SEQ ID NO: 41/SEQ ID NO: 42  
(denominada PDL-D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 43/SEQ ID NO: 44  
(denominada PDL-D11 no presente pedido), SEQ ID NO: 45/SEQ ID NO: 46  
(denominada PDL-H1 no presente pedido), SEQ ID NO: 47/SEQ ID NO: 48  
(denominada RB4 no presente pedido), SEQ ID NO: 49/SEQ ID NO: 50  
(denominada RB11 no presente pedido), SEQ ID NO: 51/SEQ ID NO: 52  
(denominada RC5 no presente pedido), SEQ ID NO: 53/SEQ ID NO: 54  
(denominada RF5 no presente pedido), SEQ ID NO: 55/SEQ ID NO: 56  
(denominada RG9 no presente pedido), SEQ ID NO: 57/SEQ ID NO: 58  
(denominada RD1 no presente pedido), SEQ ID NO: 59/SEQ ID NO: 60  
(denominada RF11 no presente pedido), SEQ ID NO: 61/SEQ ID NO: 62  
(denominada RH11 no presente pedido), SEQ ID NO: 63/SEQ ID NO: 64  
(denominada RD9 no presente pedido), SEQ ID NO: 65/SEQ ID NO: 66  
(denominada RE10 no presente pedido), SEQ ID NO: 67/SEQ ID NO: 68  
(denominada RA3 no presente pedido), SEQ ID NO: 69/SEQ ID NO: 70  
(denominada RG1 no presente pedido), SEQ ID NO: 71/SEQ ID NO: 72  
(denominada RB1 no presente pedido), SEQ ID NO: 73/SEQ ID NO: 74  
(denominada RG7 no presente pedido), SEQ ID NO: 75/SEQ ID NO: 76  
(denominada RA6 no presente pedido), SEQ ID NO: 77/SEQ ID NO: 78  
(denominada RA8 no presente pedido), SEQ ID NO: 79/SEQ ID NO: 80  
(denominada RA9 no presente pedido), SEQ ID NO: 81/SEQ ID NO: 82

(denominada RB5 no presente pedido), SEQ ID NO: 83/SEQ ID NO: 84  
(denominada RB8 no presente pedido), SEQ ID NO: 85/SEQ ID NO: 86  
(denominada RC8 no presente pedido), SEQ ID NO: 87/SEQ ID NO: 88  
(denominada RC10 no presente pedido), SEQ ID NO: 89/SEQ ID NO: 90  
(denominada RD2 no presente pedido), SEQ ID NO: 91/SEQ ID NO: 92  
(denominada RE8 no presente pedido), SEQ ID NO: 93/SEQ ID NO: 94  
(denominada RE9 no presente pedido), SEQ ID NO: 95/SEQ ID NO: 96  
(denominada RG12 no presente pedido), SEQ ID NO: 97/SEQ ID NO: 98  
(denominada RSA1 no presente pedido), SEQ ID NO: 99/SEQ ID NO: 100  
(denominada R2A7 no presente pedido), SEQ ID NO: 101/SEQ ID NO: 102  
(denominada R2B12 no presente pedido), SEQ ID NO: 103/SEQ ID NO: 104  
(denominada R2C9 no presente pedido), SEQ ID NO: 105/SEQ ID NO: 106  
(denominada R2D5 no presente pedido), SEQ ID NO: 107/SEQ ID NO: 108  
(denominada R2D7 no presente pedido), SEQ ID NO: 109/SEQ ID NO: 110  
(denominada R2F4 no presente pedido), SEQ ID NO: 111/SEQ ID NO: 112  
(denominada R2A10 no presente pedido), SEQ ID NO: 113/SEQ ID NO: 114  
(denominada R2E2 no presente pedido), SEQ ID NO: 115/SEQ ID NO: 116  
(denominada R3B8 no presente pedido), SEQ ID NO: 117/SEQ ID NO: 118  
(denominada R3C3 no presente pedido), SEQ ID NO: 119/SEQ ID NO: 120  
(denominada R3E9 no presente pedido), SEQ ID NO: 121/SEQ ID NO: 122  
(denominada R3E10 no presente pedido), SEQ ID NO: 123/SEQ ID NO: 124  
(denominada R3F7 no presente pedido), SEQ ID NO: 125/SEQ ID NO: 126  
(denominada R3F10 no presente pedido), SEQ ID NO: 127/SEQ ID NO: 128  
(denominada R4B10 no presente pedido), SEQ ID NO: 129/SEQ ID NO: 130  
(denominada R4H1 no presente pedido), SEQ ID NO: 131/SEQ ID NO: 132  
(denominada R4A11 no presente pedido), SEQ ID NO: 133/SEQ ID NO: 134  
(denominada R3D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 135/SEQ ID NO: 136  
(denominada R5B8 no presente pedido), SEQ ID NO: 137/SEQ ID NO: 138



(denominada SH1A1Q no presente pedido), SEQ ID NO: 139/SEQ ID NO: 140  
(denominada SH1B7B(K) no presente pedido), SEQ ID NO: 141/SEQ ID NO: 142  
(denominada SH1C1 no presente pedido), SEQ ID NO: 143/SEQ ID NO: 144  
(denominada SH1C8 no presente pedido), SEQ ID NO: 145/SEQ ID NO: 146  
(denominada SH1E10 no presente pedido), SEQ ID NO: 147/SEQ ID NO: 148  
(denominada SH1E2 no presente pedido), SEQ ID NO: 149/SEQ ID NO: 150  
(denominada SH1A9 no presente pedido), SEQ ID NO: 151/SEQ ID NO: 152  
(denominada SH1B11 no presente pedido), SEQ ID NO: 153/SEQ ID NO: 154  
(denominada SH1E4 no presente pedido), SEQ ID NO: 155/SEQ ID NO: 156  
(denominada SH1B3 no presente pedido), SEQ ID NO: 157/SEQ ID NO: 158  
(denominada SH1D1 no presente pedido), SEQ ID NO: 159/SEQ ID NO: 160  
(denominada SH1D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 161/SEQ ID NO: 162  
(denominada SH1D12 no presente pedido), SEQ ID NO: 163/SEQ ID NO: 164  
(denominada SH1E1 no presente pedido), SEQ ID NO: 165/SEQ ID NO: 166  
(denominada SH1G9 no presente pedido), SEQ ID NO: 167/SEQ ID NO: 168  
(denominada SH1A11 no presente pedido), SEQ ID NO: 169/SEQ ID NO: 170  
(denominada SH1C2 no presente pedido), SEQ ID NO: 171/SEQ ID NO: 172  
(denominada SH1G8 no presente pedido), SEQ ID NO: 173/SEQ ID NO: 174  
(denominada SH1H2 no presente pedido), SEQ ID NO: 175/SEQ ID NO: 176  
(denominada SH1B10 no presente pedido), SEQ ID NO: 177/SEQ ID NO: 178  
(denominada SH1B7A(L) no presente pedido), SEQ ID NO: 179/SEQ ID NO: 180  
(denominada SH1E6 no presente pedido), SEQ ID NO: 181/SEQ ID NO: 182  
(denominada SH1C11 no presente pedido), SEQ ID NO: 183/SEQ ID NO: 184  
(denominada SH1A2 no presente pedido), SEQ ID NO: 185/SEQ ID NO: 186  
(denominada SH1B1 no presente pedido), SEQ ID NO: 187/SEQ ID NO: 188  
(denominada R6B2 no presente pedido), SEQ ID NO: 189/SEQ ID NO: 190  
(denominada R6B7 no presente pedido), SEQ ID NO: 191/SEQ ID NO: 192  
(denominada R6B11 no presente pedido), SEQ ID NO: 193/SEQ ID NO: 194

(denominada R6D1 no presente pedido), SEQ ID NO: 195/SEQ ID NO: 196  
(denominada R6C8 no presente pedido), SEQ ID NO: 197/SEQ ID NO: 198  
(denominada R9G8 no presente pedido), SEQ ID NO: 199/SEQ ID NO: 200  
(denominada R7D1 no presente pedido), SEQ ID NO: 201/SEQ ID NO: 202  
(denominada R7D2 no presente pedido), SEQ ID NO: 203/SEQ ID NO: 204  
(denominada R7E7 no presente pedido), SEQ ID NO: 205/SEQ ID NO: 206  
(denominada R7F2 no presente pedido), SEQ ID NO: 207/SEQ ID NO: 208  
(denominada R7F7 no presente pedido), SEQ ID NO: 209/SEQ ID NO: 210  
(denominada R9H2 no presente pedido), SEQ ID NO: 211/SEQ ID NO: 212  
(denominada R9H6 no presente pedido), SEQ ID NO: 213/SEQ ID NO: 214  
(denominada H6B1L no presente pedido), SEQ ID NO: 215/SEQ ID NO: 216  
(denominada H6A1 no presente pedido), SEQ ID NO: 217/SEQ ID NO: 218  
(denominada H6B1 no presente pedido), SEQ ID NO: 219/SEQ ID NO: 220  
(denominada H6B2 no presente pedido), SEQ ID NO: 221/SEQ ID NO: 222  
(denominada H19C no presente pedido), SEQ ID NO: 223/SEQ ID NO: 224  
(denominada H110D no presente pedido), SEQ ID NO: 225/SEQ ID NO: 226  
(denominada H11F no presente pedido), SEQ ID NO: 227/SEQ ID NO: 228  
(denominada H1C1 no presente pedido), SEQ ID NO: 229/SEQ ID NO: 230  
(denominada GPG1A2 no presente pedido), SEQ ID NO: 231/SEQ ID NO: 232  
(denominada GP GG8 no presente pedido), SEQ ID NO: 233/SEQ ID NO: 234  
(denominada GP GG10 no presente pedido), SEQ ID NO: 235/SEQ ID NO: 236  
(denominada GPGH7 no presente pedido), SEQ ID NO: 237/SEQ ID NO: 238  
(denominada GPGH10 no presente pedido), SEQ ID NO: 239/SEQ ID NO: 240  
(denominada GPGH11 no presente pedido), SEQ ID NO: 241/SEQ ID NO: 242  
(denominada GPGH10P no presente pedido), e combinações das mesmas.

[0031] A presente divulgação fornece um fragmento Fab de anticorpo totalmente humano, que tem uma região de domínio variável de uma cadeia pesada e uma região de domínio variável de uma cadeia leve, em que a

sequência de domínio variável da cadeia pesada que é de pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 237, SEQ ID

NO: 239, SEQ ID NO: 241, e combinações das mesmas, e que tem uma sequência de domínio variável da cadeia leve que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO:

232, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas. Preferencialmente, o fragmento Fab de anticorpo totalmente humano tem tanto uma região de domínio variável da cadeia pesada como uma região de domínio variável da cadeia leve, em que o anticorpo tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada/leve selecionada a partir do grupo que consiste em 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: 20, SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 22, 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: 48, SEQ ID NO: 49/SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51/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: 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: 85/SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87/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, SEQ ID NO: 95/SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97/SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99/SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101/SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103/SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105/SEQ ID NO: 106, 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: 138, 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, SEQ ID NO: 157/SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159/SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161/SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163/SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165/SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167/SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169/SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171/SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173/SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175/SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177/SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179/SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181/SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183/SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185/SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187/SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189/SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191/SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193/SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195/SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197/SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 199/SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 201/SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203/SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205/SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207/SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209/SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211/SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213/SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215/SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217/SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219/SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221/SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223/SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225/SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227/SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229/SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231/SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233/SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235/SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO:

237/SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239/SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241/SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas.

[0032] A presente divulgação fornece um anticorpo humano de cadeia única, que tem uma região de domínio variável de uma cadeia pesada e uma região de domínio variável de uma cadeia leve e um ligante peptídico em conexão com as regiões de domínio variável da cadeia pesada e cadeia leve, em que a sequência de domínio variável da cadeia pesada é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID

NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 241, e combinações das mesmas, e que tem uma sequência de domínio variável da cadeia leve que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO:



178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas. Preferencialmente, o anticorpo de cadeia única totalmente humano tem tanto uma região de domínio variável da cadeia pesada como uma região de domínio variável da cadeia leve, em que o anticorpo totalmente humano de cadeia única tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada/leve selecionada a partir do grupo que consiste em 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: 20, SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 22, 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: 48, SEQ ID NO: 49/SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51/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: 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: 85/SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87/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, SEQ ID NO: 95/SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97/SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99/SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101/SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103/SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105/SEQ ID NO: 106, 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: 138, 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, SEQ ID NO: 157/SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159/SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161/SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163/SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165/SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167/SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169/SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171/SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173/SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175/SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177/SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179/SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181/SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183/SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185/SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187/SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189/SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191/SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193/SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195/SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197/SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 199/SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 201/SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203/SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205/SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207/SEQ ID NO:

208, SEQ ID NO: 209/SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211/SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213/SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215/SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217/SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219/SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221/SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223/SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225/SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227/SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229/SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231/SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233/SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235/SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237/SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239/SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241/SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas.

[0033] A presente divulgação fornece ainda um método para tratar um amplo espectro de cânceres de mamíferos ou de doenças inflamatórias ou doenças autoimunes, que compreende administrar uma quantidade efetiva de um polipeptídeo anti-PD-L1, em que o polipeptídeo anti-PD-L1 é selecionado a partir do grupo que consiste em um anticorpo totalmente humano de uma classe IgG que se liga a um epítopo de PD-L1 com uma afinidade de ligação de pelo menos  $10^{-6}$  M, um fragmento Fab de anticorpo totalmente humano, que tem uma região de domínio variável de uma cadeia pesada e uma região de domínio variável de uma cadeia leve, um anticorpo humano de cadeia única que tem uma região de domínio variável de uma cadeia pesada e uma região de domínio variável de uma cadeia leve e um peptídeo ligante em conexão com as regiões de domínio variável da cadeia pesada e da cadeia pesada e da cadeia leve, e combinações das mesmas.

[0034] em que o anticorpo totalmente humano tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO:

39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 241, e combinações das mesmas, e que tem uma sequência de domínio variável da cadeia leve que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO:

32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 242, e combinações das mesmas.

[0035] em que o fragmento Fab de anticorpo totalmente humano tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ

ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 241, e combinações das mesmas, e que tem a sequência de domínio variável da cadeia leve que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 2,

SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 242, e combinações das mesmas.

[0036] em que o anticorpo humano de cadeia única tem uma

sequência de domínio variável da cadeia pesada que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 239,



SEQ ID NO: 241, e combinações das mesmas, e que tem a sequência de domínio variável da cadeia leve que é pelo menos 95% idêntica às sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 232, SEQ

ID NO: 234, SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas.

[0037] Preferencialmente, o anticorpo totalmente humano tem tanto uma cadeia pesada como uma cadeia leve, em que o anticorpo tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada/leve selecionada a partir do grupo que consiste em 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: 20, SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 22, 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: 48, SEQ ID NO: 49/SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51/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: 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: 85/SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87/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, SEQ ID NO: 95/SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97/SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99/SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101/SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103/SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105/SEQ ID NO: 106, 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: 138, 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, SEQ ID NO: 157/SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159/SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161/SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163/SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165/SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167/SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169/SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171/SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173/SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175/SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177/SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179/SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181/SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183/SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185/SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187/SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189/SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191/SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193/SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195/SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197/SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 199/SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 201/SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203/SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205/SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207/SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209/SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211/SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213/SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215/SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217/SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219/SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221/SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223/SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225/SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227/SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229/SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231/SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233/SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235/SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237/SEQ ID NO: 238, SEQ

ID NO: 239/SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241/SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas. Preferencialmente, o fragmento Fab de anticorpo totalmente humano tem tanto uma região de domínio variável da cadeia pesada como uma região de domínio variável da cadeia leve, em que o anticorpo tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada/leve selecionada a partir do grupo que consiste em 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: 20, SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 22, 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: 48, SEQ ID NO: 49/SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51/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: 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: 85/SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87/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, SEQ ID NO: 95/SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97/SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99/SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101/SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103/SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105/SEQ ID NO: 106, 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: 138, 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, SEQ ID NO: 157/SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159/SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161/SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163/SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165/SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167/SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169/SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171/SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173/SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175/SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177/SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179/SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181/SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183/SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185/SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187/SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189/SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191/SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193/SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195/SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197/SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 199/SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 201/SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203/SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205/SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207/SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209/SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211/SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213/SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215/SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217/SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219/SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221/SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223/SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225/SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227/SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229/SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231/SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233/SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235/SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 237/SEQ ID NO: 238, SEQ

ID NO: 239/SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241/SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas. Preferencialmente, o anticorpo de cadeia única totalmente humano tem tanto uma região de domínio variável da cadeia pesada como uma região de domínio variável da cadeia leve, em que o anticorpo totalmente humano de cadeia única tem uma sequência de domínio variável da cadeia pesada/leve selecionada a partir do grupo que consiste em 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: 20, SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 22, 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: 48, SEQ ID NO: 49/SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51/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: 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: 85/SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87/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, SEQ ID NO: 95/SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97/SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99/SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101/SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103/SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105/SEQ ID NO: 106, 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: 138, 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, SEQ ID NO: 157/SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159/SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161/SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163/SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165/SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167/SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169/SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171/SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173/SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175/SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177/SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179/SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181/SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 183/SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185/SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187/SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189/SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191/SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193/SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195/SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197/SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 199/SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 201/SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 203/SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205/SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207/SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209/SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 211/SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213/SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215/SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217/SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219/SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221/SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223/SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225/SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227/SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229/SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231/SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233/SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235/SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO:

237/SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 239/SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241/SEQ ID NO: 242 e combinações das mesmas.

[0038] Preferencialmente, o amplo espectro de câncer de mamífero a ser tratado é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de ovário, cólon, mama, câncer de pulmão, mielomas, tumores CNS neuroblásticos-derivados, leucemias monocíticas, leucemias derivadas de células B, leucemias derivadas de células T, linfomas derivados de células B, linfomas derivados de células T, tumores derivados de mastócitos, e combinações dos mesmos. Preferencialmente, a doença autoimune ou doença inflamatória é selecionada a partir do grupo que consiste em inflamação da mucosa intestinal, doença debilitante associada à colite, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, infecções virais, artrite reumatoide, osteoartrite, psoríase, doença de Crohn e doença inflamatória intestinal.

[0039] Uma “proteína de ligação ao antígeno” é uma proteína que compreende uma porção que se liga a um antígeno e, opcionalmente, um arcabouço ou estrutura que permite que a porção de ligação ao antígeno adote uma conformação que promove ligação da proteína de ligação antígeno ao antígeno. Exemplos de proteínas de ligação ao antígeno incluem anticorpos, fragmentos de anticorpos (por exemplo, uma porção de ligação ao antígeno de um anticorpo), derivados de anticorpo anticorpos e análogos de anticorpos. A proteína de ligação ao antígeno pode compreender, por exemplo, um arcabouço de proteína alternativa ou arcabouço artificial com CDRs enxertadas ou derivadas de CDR. Esses arcabouços incluem, mas não se limitam a, arcabouços derivados de anticorpos que compreendem mutações introduzidas, por exemplo, para estabilizar a estrutura tridimensional da proteína de ligação ao antígeno, bem como arcabouços totalmente sintéticos que compreendem, por exemplo, um polímero biocompatível. Consulte, por exemplo, Korndorfer *et al.*, 2003, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Volume 53, Edição



1:121-129; Roque *et al.*, 2004, *Biotechnol. Prog.* 20:639-654. Além disso, anticorpos peptídicos miméticos (“PAMs”) podem ser usados, bem como arcabouços com base nos anticorpos miméticos que utilizam componentes fibronectina como um arcabouço.

[0040] Uma proteína de ligação ao antígeno pode ter, por exemplo, a estrutura de uma imunoglobulina que ocorre naturalmente. Uma “imunoglobulina” é uma molécula tetramérica. Em uma imunoglobulina que ocorre naturalmente, cada tetrâmero é composto de dois pares idênticos de cadeias polipeptídicas, cada par tendo uma cadeia “leve” (cerca de 25 kD) e uma “pesada” (cerca de 50 a 70 kD). A porção amino-terminal de cada cadeia inclui uma região variável de cerca de 100 a 110, ou mais aminoácidos, principalmente responsáveis pelo reconhecimento de antígeno. A porção carbóxi-terminal de cada cadeia define uma região constante responsável pela função efetora. As cadeias leves humanas são classificadas como cadeias kappa ou lambda. As cadeias pesadas são classificadas como mu, delta, gama, alfa ou épsilon, e definem o isotipo do anticorpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. Dentro das cadeias pesada e leve, as regiões variável e constante das regiões são unidas por uma região “J” de cerca de 12 ou mais aminoácidos, com a cadeia pesada incluindo uma região “D” de cerca de 10 ou mais aminoácidos. Consulte, em geral, *Fundamental Immunology* capítulo 7 (Paul, W., ed., 2ª ed. Raven Press, N.Y. (1989)) (integralmente incorporado para todos os propósitos como referência). As regiões variáveis de cada par cadeia leve/pesada formam o sítio de ligação do anticorpo, assim como uma imunoglobulina intacta tem dois sítios de ligação.

[0041] As regiões variáveis de imunoglobulinas que ocorrem naturalmente exibem a mesma estrutura geral de regiões de estrutura relativamente conservadas (FR) unidas por três regiões hipervariáveis, também chamadas de regiões determinantes de complementaridade ou CDRs. A partir

da terminação N até a terminação C, tanto a cadeia leve como a cadeia pesada compreendem os domínios FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 e FR4. A atribuição de aminoácidos para cada domínio está em conformidade com as definições de Kabat *et al.* em *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publicação nº 91-3242, 1991. Outros sistemas de numeração para os aminoácidos nas cadeias de imunoglobulina incluem IMGT.RTM. (international ImMunoGeneTics information system; Lefranc *et al*, *Dev. Comp. Immunol.* 29:185-203; 2005) e AHO (Honegger e Pluckthun, *J. Mol. Biol.* 309(3):657-670; 2001).

[0042] Anticorpos podem ser obtidos a partir de fontes como soro ou plasma que contêm imunoglobulinas que têm especificidade antigênica variada. Se esses anticorpos são submetidos à purificação de afinidade, eles podem ser enriquecidos para uma determinada especificidade antigênica. Essas preparações enriquecidas de anticorpos geralmente são feitas com menos de cerca de 10% de anticorpo que tem atividade de ligação específica para o antígeno específico. Submeter essas preparações a vários ciclos de purificação de afinidade pode aumentar a proporção de anticorpo que tem atividade de ligação específica para o antígeno. Anticorpos preparados dessa maneira são com frequência citados como “monoespecíficos”. Preparações de anticorpo monoespecífico podem ser feitas de até cerca de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 % ou 99,9% de anticorpo que tem atividade de ligação específica para o antígeno específico.

[0043] Um “anticorpo” refere-se a uma imunoglobulina intacta ou a uma porção de ligação ao antígeno do mesmo que compete com o anticorpo intacto para ligação específica, a com a intacta anticorpo para ligação específica, a menos que especificado de outra forma. Porções de ligação ao antígeno podem ser produzidas por técnicas de DNA recombinante, ou por clivagem enzimática ou química de anticorpos intactos. Porções de ligação ao antígeno

incluem, entre outros, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, anticorpos de domínio (dAbs) e fragmentos de região determinante de complementaridade (CDR), anticorpos de cadeia única (scFv), anticorpos quiméricos, diacorpos, triacorpos, tetracorpos e polipeptídeos que contêm pelo menos uma porção de uma imunoglobulina que é suficiente para conferir ligação ao antígeno específico ao polipeptídeo.

[0044] Um fragmento Fab é um fragmento monovalente que tem os domínios V<sub>L</sub>, V<sub>H</sub>, C<sub>L</sub> e C<sub>H1</sub>; um fragmento F(ab')<sub>2</sub> é um fragmento bivalente que tem dois fragmentos Fab ligados por uma ponte bissulfeto na região de dobradiça; um fragmento Fd tem os domínios V<sub>H</sub> e C<sub>H1</sub>; um fragmento Fv tem os domínios V<sub>L</sub> e V<sub>H</sub> de um único braço de um anticorpo; e um fragmento dAb tem um domínio V<sub>H</sub>, um domínio V<sub>L</sub>, ou um fragmento de ligação ao antígeno de um domínio V<sub>H</sub> ou V<sub>L</sub> (patentes US 6.846.634; 6.696.245, publicação de pedido de patente US 20/0202512; 2004/0202995; 2004/0038291; 2004/0009507; 2003/0039958, e Ward *et al.*, *Nature* 341:544-546, 1989).

[0045] Um anticorpo de cadeia única (scFv) é um anticorpo no qual uma região V<sub>L</sub> e uma V<sub>H</sub> são unidas através de um ligante (por exemplo, uma sequência sintética de resíduos de aminoácidos) para formar uma cadeia de proteína contínua em que o ligante é longo o suficiente para permitir que a cadeia de proteína dobre-se sobre si mesma e forme um sítio de ligação ao antígeno (consulte, por exemplo, Bird *et al.*, 1988, *Science* 242:423-26 e Huston *et al.*, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-83). Diacorpos são anticorpos bivalentes que compreendem duas cadeias polipeptídicas, em que cada cadeia polipeptídica compreende domínios V<sub>H</sub> e V<sub>L</sub> unidos por um ligante que é muito curto para permitir o pareamento entre dois domínios na mesma cadeia, permitindo assim que cada domínio pareie com um domínio complementar em outra cadeia polipeptídica (consulte, por exemplo, Holliger *et al.*, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-48, e Poljak *et al.*, 1994, *Structure* 2:1121-23). Se as duas cadeias polipeptídicas de um diacorpo são idênticas, então um diacorpo

resultante desse pareamento terá dois sítios de ligação idênticos. As cadeias polipeptídicas que têm sequências diferentes podem ser usadas para produzir um diacorpo com dois sítios de ligação ao antígeno diferentes. De maneira similar, triacorpos e tetracorpos são anticorpos que compreendem três e quatro cadeias polipeptídicas, respectivamente, e que formam três e quatro sítios de ligação ao antígeno, respectivamente, que pode ser o mesmo ou diferente.

[0046] Regiões determinantes de complementaridade (CDRs) e as regiões de estrutura (FR) de um dado anticorpo podem ser identificadas com o uso do sistema descrito por Kabat *et al. supra*; Lefranc *et al.*, acima e/ou Honegger e Pluckthun, acima. Uma ou mais CDRs podem ser incorporadas em uma molécula tanto por ligação covalente como não covalente para tornar a mesma uma proteína de ligação ao antígeno. Uma proteína de ligação ao antígeno pode incorporar as CDR(s) como parte de uma cadeia polipeptídica maior, pode ligar covalentemente a(s) CDR(s) a outra cadeia polipeptídica, ou pode incorporar a(s) CDR(s) não covalentemente. As CDRs permitem que a proteína de ligação ao antígeno se liguem especificamente a um antígeno específico de interesse.

[0047] Uma proteína de ligação ao antígeno pode ter um ou mais sítios de ligação. Se há mais de um sítio de ligação, os sítios de ligação podem ser idênticos entre si ou podem ser diferentes. Por exemplo, uma imunoglobulina humana que ocorre naturalmente tipicamente tem dois sítios de ligação idênticos, enquanto que um anticorpo “biespecífico” ou “bifuncional” tem dois sítios de ligação diferentes.

[0048] O termo “anticorpos humano”, inclui todos os anticorpos que têm uma ou mais regiões variáveis e constantes derivadas de sequências de imunoglobulina humana. Em uma realização, todos os domínios variáveis e constantes são derivados das sequências de imunoglobulina humana (um anticorpo totalmente humano). Esses anticorpos podem ser preparados de

diversas formas, exemplos desses são descritos abaixo, inclusive através da imunização com um antígeno de interesse de um camundongo que é geneticamente modificado para expressar anticorpos derivados dos genes que codificam a cadeia pesada e/ou leve humana.

[0049] Um anticorpo humanizado tem uma sequência que difere da sequência de um anticorpo derivado de uma espécie não humana por uma ou mais substituições, deleções e/ou adições de aminoácidos, de modo que seja menos provável que o anticorpo humanizado induza uma resposta imune e/ou induza uma resposta imune menos grave, em comparação ao anticorpo de espécies não humanas, quando administrado a um sujeito humano. Em uma realização, certos aminoácidos na estrutura e domínios constantes das cadeias pesada e/ou leve do anticorpo de espécies não humanas são mutados para produzir o anticorpo humanizado. Em outra realização, o(s) domínio(s) constante(s) de um anticorpo humano são fusionados ao(s) domínio(s) variável(eis) de uma espécie não humana. Em outra realização, um ou mais resíduos de aminoácidos em uma ou mais sequências de CDR de um anticorpo não humano são alterados para reduzir a probabilidade de imunogenicidade do anticorpo não humano quando este é administrado a um sujeito humano, em que os resíduos de aminoácidos alterados não são críticos para ligação imuno-específica do anticorpo ao seu antígeno, como também as alterações das sequências de aminoácidos que são feitas são alterações conservativas, de modo que a ligação do anticorpo humanizado ao antígeno não seja significativamente pior do que a ligação do anticorpo não humano ao antígeno. Exemplos de como produzir anticorpos humanizados podem ser encontrados nas patentes US 6.054.297, 5.886.152 e 5.877.293.

[0050] O termo “anticorpo quimérico” refere-se a um anticorpo que contém uma ou mais regiões de um anticorpo e uma ou mais regiões de um ou mais de outros anticorpos. Em uma realização, uma ou mais das CDRs são

derivadas a partir de um anticorpo anti-PD-L1. Em outra realização, todas as CDRs são derivadas de um anticorpo anti-PD-L1 humano. Em outra realização, as CDRs de mais de um anticorpo anti-PD-L1 humano são misturadas e combinadas em um anticorpo quimérico. Por exemplo, um anticorpo quimérico pode compreender uma CD-R1 da cadeia leve de um primeiro anticorpo anti-PAR-2 humano, uma CD-R2 e uma CD-R3 da cadeia leve de um segundo anticorpo anti-PD-L1 humano, e as CDRs da cadeia pesada de um terceiro anticorpo anti-PD-L1. Outras combinações são possíveis.

[0051] Além disso, as regiões de estrutura podem ser derivadas de um dos mesmo anticorpos anti-PD-L1, de um ou mais anticorpos diferentes, como um anticorpo humano, ou a partir de um anticorpo humanizado. Em um exemplo de um anticorpo quimérico, uma porção da cadeia pesada e/ou leve é idêntica, homóloga ou derivada de um anticorpo de uma espécie específica ou pertencente a uma classe ou subclasse específica de anticorpo, enquanto que o restante da(s) cadeia(s) é idêntico, homólogo ou derivado de um anticorpo de outra espécie ou pertencente a outra classe ou subclasse de anticorpo. Também estão incluídos fragmentos desses anticorpos que exibem atividade biológica desejada (isto é, capacidade de se ligar especificamente a PD-L1).

[0052] Um “anticorpo neutralizante” ou um “anticorpo inibitório” é um anticorpo que inibe a ativação proteolítica de PD-L1 quando um excesso do anticorpo anti-PD-L1 reduz a quantidade de ativação em pelo menos cerca de 20% com o uso de um ensaio, como os descritos no presente pedido nos Exemplos. Em várias realizações, a proteína de ligação ao antígeno reduz a quantidade de ativação proteolítica de PD-L1 em pelo menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% e 99,9 %.

[0053] Fragmentos ou análogos de anticorpos podem ser facilmente preparados pelos técnicos no assunto seguindo os ensinamentos deste relatório descritivo e usando técnicas conhecidas. Terminações amino e

carbóxi de fragmentos ou análogos ocorrem próximas aos limites de domínios funcionais. Domínios estruturais e funcionais podem ser identificados por comparação dos dados de sequência de nucleotídeos e/ou de aminoácidos com bancos de dados de sequência de propriedade pública ou privada. Métodos de comparação computadorizada podem ser usados para identificar motivos de sequência ou conformação de proteína prevista que ocorrem em outras proteínas de estrutura e/ou função conhecidas. Métodos para identificar sequências de proteínas que se dobram em uma estrutura tridimensional conhecida são conhecidos. Consulte, Bowie *et al.*, 1991, *Science* 253:164.

[0054] Um “anticorpo enxertado com CDR” é um anticorpo que compreende uma ou mais CDRs derivadas de um anticorpo ou isotipo de uma espécie particular e a estrutura de outro anticorpo da mesma espécie ou isotipo ou de espécie ou isotipo diferente.

[0055] Um “anticorpo multiespecífico” é um anticorpo que reconhece mais de um epítopo de um ou mais antígenos. Uma subclasse desse tipo de anticorpo é um “anticorpo biespecífico” que reconhece dois epítopos diferentes no mesmo ou em antígenos diferentes.

[0056] Uma proteína de ligação ao antígeno “se liga especificamente” a um antígeno (por exemplo, PD-L1) se essa se ligar ao antígeno com uma constante de dissociação de 1 nanomolar ou menor.

[0057] Um “domínio de ligação ao antígeno”, “região de ligação ao antígeno” ou “sítio de ligação ao antígeno” é uma porção de uma proteína de ligação ao antígeno que contém resíduos de aminoácidos (ou outros componentes) que interagem com um antígeno e contribuem para a especificidade e afinidade para o antígeno da proteína de ligação ao antígeno. Para um anticorpo que se liga especificamente ao seu antígeno, isto incluirá pelo menos parte de pelo menos um de seus domínios de CDR.

[0058] Um “epítopo” é a porção de uma molécula que está ligada

por uma proteína de ligação ao antígeno (por exemplo, por um anticorpo). Um epítopo pode compreender porções não contíguas da molécula (por exemplo, em um polipeptídeo, resíduos de aminoácidos que não são contíguos na sequência principal do polipeptídeo, mas que no contexto da estrutura terciária e quaternária do polipeptídeo, estão suficientemente perto um do outro para serem ligados por uma proteína de ligação ao antígeno).

[0059] O “percentual de identidade” dos dois polipeptídeos ou duas sequências polipeptídicas é determinado por comparação da sequência com o uso do programa de computação GAP (uma parte do GCG Wisconsin Package, versão 10.3 (Accelrys, San Diego, Califórnia)) com o uso de parâmetros pré-definidos.

[0060] Os termos “polinucleotídeo”, “oligonucleotídeo” e “ácido nucleico” são usados de forma intercambiável por todo relatório descritivo e incluem moléculas de DNA (por exemplo, cDNA ou DNA genômico), moléculas de RNA (por exemplo, mRNA), análogos do DNA ou RNA gerados com o uso de análogos de nucleotídeos (por exemplo, ácidos nucleicos de peptídeo e análogos que não ocorrem naturalmente) e híbridos dos mesmos. A molécula de ácido nucleico pode ser fita simples ou fita dupla. Em uma realização, as moléculas de ácido nucleico da invenção compreendem um quadro aberto de leitura contíguo que codifica um anticorpo, ou um fragmento, derivado, muteína ou variante.

[0061] Dois polinucleotídeos fita simples são “o complemento” um do outro, se suas sequências podem ser alinhadas em uma orientação antiparalela, de modo que cada nucleotídeo em um polinucleotídeo esteja oposto ao seu nucleotídeo complementar em outro polinucleotídeo, sem a introdução de *gaps*, e sem nucleotídeos não pareados nas extremidades 5' ou 3' de ambas as sequências. Um polinucleotídeo é complementar a outro polinucleotídeo se os dois polinucleotídeos puderem hibridizar entre si mediante condições



estringentes moderadas. Dessa forma, um polinucleotídeo pode ser complementar a outro polinucleotídeo sem ser seu complemento.

[0062] Um “vetor” é um ácido nucleico que pode ser usado para introduzir outro ácido nucleico ligado ao mesmo em uma célula. Um tipo de vetor é um “plasmídeo”, que se refere a uma molécula de DNA de fita dupla linear ou circular na qual segmentos de ácidos nucleicos adicionais podem ser ligados. Outro tipo de vetor é um vetor viral (por exemplo, replicação com retrovírus defeituoso, adenovírus e vírus adeno-associado), em que outros segmentos de DNA adicionais podem ser introduzidos no genoma viral. Certos vetores são capazes de replicação autônoma em uma célula hospedeira na qual eles são introduzidos (por exemplo, vetores bacterianos que compreendem uma origem de replicação bacteriana e vetores epissomais de mamíferos). Outros vetores (por exemplo, vetores não epissomais de mamíferos) são integrados no genoma de uma célula hospedeira por introdução na célula hospedeira e, através disso, serem replicados junto com o genoma hospedeiro. Um “vetor de expressão” é um tipo de vetor, que pode direcionar a expressão de um polinucleotídeo escolhido.

[0063] Uma sequência de nucleotídeos é “ligada de maneira funcional” a uma sequência reguladora se a sequência reguladora afeta a expressão (por exemplo, o nível, momento ou localização da expressão) da sequência de nucleotídeos. Uma “sequência reguladora”, é um ácido nucleico que afeta a expressão (por exemplo, o nível, momento ou localização da expressão) de um ácido nucleico ao qual é ligado de maneira funcional. A sequência reguladora pode, por exemplo, exercer seus efeitos diretamente sobre o ácido nucleico regulado, ou através da ação de uma ou mais dentre moléculas (por exemplo, polipeptídeos que se ligam à sequência reguladora e/ou o ácido nucleico). Exemplos de sequências reguladoras incluem promotores, “enhancers” e outros elementos de controle de expressão (por exemplo, sinais

de poliadenilação). Exemplos adicionais de sequências reguladoras são descritos, por exemplo, em Goeddel, 1990, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology* 185, Academic Press, San Diego, Calif. e Baron *et al.*, 1995, *Nucleic Acids Res.* 23:3605-06.

[0064] Uma “célula hospedeira” é uma célula que pode ser usada para expressar um ácido nucleico, por exemplo, um ácido nucleico da invenção. Uma célula hospedeira pode ser procarionte, por exemplo, *E. coli*, ou pode ser eucarionte, por exemplo, eucarionte unicelular (por exemplo, levedura ou outros fungos), uma célula vegetal (por exemplo, tabaco ou célula vegetal de tomate), uma célula animal (por exemplo, uma célula humana, um célula de macaco, uma célula de hamster, uma célula de rato ou uma célula de inseto) ou um hibridoma. Exemplos de células hospedeiras incluem a linhagem COS-7 de células de rim de macaco (ATCC CRL 1651) (consulte, Gluzman *et al.*, 1981, *Cell* 23:175), células L, células C127, células 3T3 (ATCC CCL 163), células de ovário de hamster chinês (CHO) ou suas derivadas como Veggie CHO e linhagens celulares relacionadas que crescem em meio livre de soro (consulte, Rasmussen *et al.*, 1998, *Cytotechnology* 28:31) ou linhagem CHO DX-B11, que é deficiente em DHFR (consulte, Urlaub *et al.*, 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-20), células HeLa, linhagens celulares BHK (ATCC CRL 10), a linhagem celular CV1/EBNA derivada da linhagem celular CV1 de rim de macaco verde africano (ATCC CCL 70) (consulte, McMahan *et al.*, 1991, *EMBO J.* 10:2821), células de rim embrionário humano como 293, 293 EBNA ou MSR 293, células A431 epidérmicas humanas, células Colo205 humanas, outras linhagens celulares de primata transformadas, células diploides normais, linhagens celulares derivadas de cultura de tecido primário humano, explantes primários, células HL-60, U937, HaK ou Jurkat. Tipicamente, uma célula hospedeira é uma célula cultivada que pode ser transformada ou transfectada com um ácido nucleico que codifica um polipeptídeo, que pode, então, ser expressa na célula hospedeira. A frase “célula

hospedeira recombinante” pode ser usada para denotar uma célula hospedeira que foi transformada ou transfectada com um ácido nucleico a ser expresso. Uma célula hospedeira também pode ser uma célula que compreende o ácido nucleico, mas não expressa o mesmo em um nível desejado, a menos que uma sequência reguladora seja introduzida na célula hospedeira, de modo que esta se torne ligada de maneira funcional ao ácido nucleico. Entende-se que o termo célula hospedeira não se refere apenas à célula sujeito particular, mas também à progênie ou progênie potencial dessa célula. Devido a certas modificações poderem ocorrer em gerações sucessivas devido, por exemplo, à mutação ou influência ambiental, essa progênie pode, na verdade, não ser idêntica à célula parental, mas estão ainda incluídas dentro do escopo do termo como usado no presente pedido.

[0065] Preferencialmente, o amplo espectro de câncer de mamífero a ser tratado é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de ovário, cólon, linhagens celulares de carcinoma de mama ou hepático, mielomas, tumores CNS neuroblástico-derivados, leucemias monocíticas, leucemias derivadas de células B, leucemias derivadas de células T, linfomas derivados de células B, linfomas derivados de células T, tumores derivados de mastócitos, e combinações dos mesmos.

[0066] Polipeptídeos da presente divulgação pode ser produzido com o uso de qualquer método padrão conhecido na técnica. Em um exemplo, os polipeptídeos são produzidos por métodos de DNA recombinante por inserção de uma sequência de ácido nucleico (por exemplo, um cDNA) que codifica o polipeptídeo em um vetor de expressão recombinante e que expressa a sequência de DNA sob condições expressão de promoção.

[0067] Ácidos nucleicos que codificam qualquer um dos vários polipeptídeos divulgadas no presente pedido podem ser sintetizados quimicamente. O uso do códon pode ser seleccionado de modo a aprimorar a

expressão em uma célula. Esse uso do códon dependerá do tipo de célula selecionada. Padrões de uso de códon especializados foram desenvolvidos para *E. coli* e outras bactérias, bem como células de mamíferos, células vegetais, células de levedura e células de inseto. Consulte, por exemplo: Mayfield *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003 100(2):438-42; Sinclair *et al.* *Protein Expr. Purif.* 2002 (1):96-105; Connell N D. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2001 12(5):446-9; Makrides *et al.* *Microbiol. Rev.* 1996 60(3):512-38; e Sharp *et al.* *Yeast*. 1991 7(7):657-78.

[0068] Técnicas gerais para manipulação de ácidos nucleicos são descritas por exemplo, em Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2ª ed., 1989, ou F. Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology* (Green Publishing e Wiley-Interscience: Nova York, 1987) e atualizações periódicas, incorporadas ao presente pedido como referência. O DNA que codifica o polipeptídeo é ligado de maneira funcional a elementos reguladores transcrpcionais ou traducionais derivados de genes de mamíferos, virais ou de insecto. Esses elementos reguladores incluem um promotor transcrricional, uma sequência operadora opcional para controlar transcrição, uma sequência que codifica sítios de ligação do ribossomo ao mRNA e sequências que controlam a terminação da transcrição e tradução. A capacidade para se replicar em um hospedeiro, geralmente concedida por uma origem de replicação e um gene de seleção para facilitar o reconhecimento dos transformantes é adicionalmente incorporada.

[0069] O DNA recombinante também pode incluir qualquer tipo de marcador de proteína que pode ser útil para a purificação da proteína. Exemplos de marcadores de proteínas incluem, mas não se limitam a um marcador de histidina, um marcador FLAG, um marcador myc, um marcador HA ou um marcador GST. Vetores de clonagem e de expressão apropriados para uso com bactérias, fungos, leveduras e hospedeiros celulares de mamíferos podem ser

encontrados em *Cloning Vectors: A Laboratory Manual*, (Elsevier, N.Y., 1985).

[0070] O constructo de expressão é introduzido na célula hospedeira com o uso de um método apropriado para a célula hospedeira. Uma variedade de métodos para introduzir ácidos nucleicos nas células hospedeiras são conhecidos na técnica, incluindo, mas não se limitando a, eletroporação, transfecção utilizando cloreto de cálcio, cloreto de rubídio, fosfato de cálcio, DEAE-dextrano ou outras substâncias, bombardeamento com microprojéteis, lipofecção e infecção (onde o vetor é um agente infeccioso). Células hospedeiras adequadas incluem procariontes, leveduras, células de mamíferos ou células bacterianas.

[0071] Bactérias adequadas incluem organismos gram-negativos ou gram-positivos, por exemplo, *E. coli* ou *Bacillus spp.*. Leveduras, preferencialmente das espécies de *Saccharomyces*, como *S. cerevisiae*, também podem ser usadas para produção de polipeptídeos. Vários sistemas de cultura de células de mamíferos e de insetos também podem ser utilizados para expressar proteínas recombinantes. Sistemas de *Baculovirus* para produção de proteínas heterólogas em células de inseto são revisados por Luckow e Summers, (*Bio/Technology*, 6:47, 1988). Exemplos de linhagens celulares hospedeiras de mamíferos incluem células endoteliais, células de rim de macaco COS-7, CV-1, células L, C127, 3T3, ovário de hamster chinês (CHO), células renais embrionárias humanas, HeLa, 293, 293T e linhagens de células BHK. Polipeptídeos purificados são preparados por cultura sistemas de hospedeiro/vetor adequados para expressar as proteínas recombinantes. Para muitas aplicações, o tamanho pequeno de muitos dos polipeptídeos divulgados no presente pedido tornam a expressão em *E. coli* como método preferencial para expressão. A proteína é então purificada a partir do meio de cultura ou de extratos celulares.

[0072] Proteínas divulgadas no presente pedido também podem

ser produzidas com o uso de sistemas de cotradução. Para esses propósitos os ácidos nucleicos que codificam o polipeptídeo devem ser modificados para permitir a transcrição *in vitro* para produzir mRNA e para permitir a tradução livre de célula do mRNA no sistema livre de célula sendo utilizado (eucariontes, como um sistema livre de célula de mamífero ou de levedura, ou procarionte como um sistema livre de célula bacteriana).

[0073] Polipeptídeos de ligação a PD-L1 também podem ser produzidos por síntese química (por exemplo, pelos métodos descritos em *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2<sup>a</sup> ed., 1984, The Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.). Modificações na proteína também pode ser produzidas por síntese química.

[0074] Os polipeptídeos da presente divulgação podem ser purificados por métodos de isolamento/purificação para proteínas geralmente conhecidas no campo da química de proteínas. Exemplos não limitantes incluem extração, recristalização, *salting out* (por exemplo, com sulfato de amônio ou sulfato de sódio), centrifugação, diálise, ultrafiltração, cromatografia de adsorção, cromatografia de troca iônica, cromatografia hidrofóbica, cromatografia de fase normal, cromatografia de fase reversa, filtração em gel, cromatografia de permeação em gel, cromatografia de afinidade, eletroforese, distribuição contracorrente ou combinações dessas. Após a purificação, os polipeptídeos podem ser trocadas em diferentes tampões e/ou concentrados por qualquer um de uma variedade de métodos conhecidos na técnica incluindo, mas não se limitando a, filtração e diálise.

[0075] O polipeptídeo purificado é preferencialmente pelo menos 85% puro, mais preferencialmente pelo menos 95% puro, e com a máxima preferência pelo menos 98% puro. Independentemente do valor numérico exato da pureza, o polipeptídeo é suficientemente puro para uso como um produto farmacêutico.

### **MODIFICAÇÕES DE POLIPEPTÍDEOS PÓS-TRADUCIONAIS**

[0076] Em certas realizações, os polipeptídeo de ligação da invenção podem ainda compreender modificações pós-traducionais. Modificações de proteína pós-tradução exemplares incluem fosforilação, acetilação, metilação, ribosilação de ADP, ubiquitinação, glicosilação, carbonilação, sumoilação, biotinilação ou adição de uma cadeia lateral de polipeptídeo ou de um grupo hidrofóbico. Como resultado, os polipeptídeos solúveis modificados podem conter elementos não aminoácidos, como lipídeos, poli ou monossacarídeos e fosfatos. Uma forma preferencial de glicosilação é sialilação, que conjuga um ou mais componentes de ácido siálico ao polipeptídeo. Componentes de ácido siálico aprimoram a solubilidade e a meia vida no soro, reduzindo também a possível imunogenicidade da proteína. Consulte, Raju *et al. Biochemistry*. 2001 31; 40(30):8868-76. Os efeitos desses elementos não aminoácidos sobre a funcionalidade de um polipeptídeo podem ser testados quanto ao seu papel antagonizante na função PD-L1 ou PD-1, por exemplo, seu efeito inibitório sobre a angiogênese ou no crescimento tumoral.

[0077] Em uma realização específica, formas modificadas dos polipeptídeos solúveis objeto compreendem ligação dos polipeptídeos solúveis objeto aos polímeros não proteínáceos. Em uma realização específica, o polímero é o polietileno glicol ("PEG"), polipropileno glicol ou polioxialquilenos, da forma conforme apresentada nas patentes US 4.640.835, 4.496.689, 4.301.144, 4.670.417, 4.791.192 e 4.179.337.

[0078] PEG é um polímero solúvel em água que está comercialmente disponível ou pode ser preparado por polimerização por abertura de anel de etileno glicol de acordo com métodos bem conhecidos na técnica (Sandler e Karo, *Polymer Synthesis*, Academic Press, Nova York, Vol. 3, páginas 138 a 161). O termo "PEG" é amplamente usado para englobar qualquer molécula de polietilenoglicol, sem levar em conta o tamanho ou a modificação

em uma extremidade do PEG, e pode ser representado pela fórmula:  $X-O(CH_2CH_2O)_n-1CH_2CH_2OH$  (1), em que  $n$  é 20 a 2300 e  $X$  é H ou uma modificação terminal, por exemplo, uma alquila  $C_{1-4}$ . Em uma realização, o PEG da invenção termina em uma extremidade com hidróxi ou metóxi, isto é,  $X$  é H ou  $CH_3$  ("PEG metóxi"). Um PEG pode ainda conter grupos químicos que são necessários para as reações de ligação, que resulta da síntese química da molécula ou que é um espaçador para ótima distância de partes da molécula. Além disso, esse PEG pode consistir em uma ou mais cadeias laterais PEG que estão ligadas entre si. PEGs com mais de uma cadeia PEG são chamados de PEGs multibraços ou ramificados. PEGs ramificados podem ser preparados, por exemplo, por adição de óxido de polietileno para vários polióis, incluindo glicerol, pentaeritriol e sorbitol. Por exemplo, um PEG ramificado com quatro braços pode ser preparado a partir de pentaeritriol e óxido de etileno. PEGs ramificados são descritas, por exemplo, na patente EP-A 0 473 084 e patente US 5.932.462. Uma forma de PEG inclui duas cadeias laterais de PEG (PEG2) ligadas através dos principais grupos amino de uma lisina (Monfardini *et al.*, *Bioconjugate Chem.* 6 (1995) 62-69).

[0079] Embora PEG seja bem conhecido, está é, para o nosso conhecimento, a primeira demonstração de que um polipeptídeo  $^{10}F_n3$  peguilado pode ser peguilado e manter atividade de ligação ao ligante. Em uma realização preferencial, o polipeptídeo  $^{10}F_n3$  peguilado é produzido por peguilação sítio-dirigida, particularmente por conjugação de PEG a um componente cisteína nas terminações N ou C. Consequentemente, a presente divulgação fornece um polipeptídeo  $^{10}F_n3$  de ligação ao alvo com propriedades farmacocinéticas aprimoradas, cujo polipeptídeo compreende: um domínio  $^{10}F_n3$  que tem de cerca de 80 a cerca de 150 aminoácidos, em que pelo menos uma das alças do dito domínio  $^{10}F_n3$  participa da ligação alvo; e um componente PEG ligado covalentemente, em que o dito polipeptídeo  $^{10}F_n3$  se liga ao alvo com um  $K_d$



menor que 100 nM e tem uma taxa de liberação menor que 30 mL/h/kg em um mamífero. O componente PEG pode ser fixado ao polipeptídeo  $^{10F}n3$  por peguilação sítio-dirigida, como por fixação a um resíduo Cys, onde o resíduo Cys pode ser posicionado na terminação N do polipeptídeo  $^{0F}n3$  ou entre a terminação N e a fita beta ou similar a beta mais N-terminal ou na terminação C do polipeptídeo  $^{10F}n3$  ou entre a terminação C e a fita beta ou similar a beta mais C-terminal. Um resíduo Cys também pode estar situado em outras posições, particularmente em qualquer uma das alças que não participam da ligação alvo. Um componente também pode ser fixado a outros produtos químicos, incluindo por conjugação a aminas.

[0080] A conjugação de PEG a peptídeos ou proteínas geralmente envolve a ativação de PEG e o acoplamento dos intermediários ativados por PEG diretamente à proteína/peptídeo alvo ou a um ligante, que é subsequentemente ativado e acoplado às proteínas/peptídeo alvo (consulte, Abuchowski *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 252, 3571 (1977) e *J. Biol. Chem.*, 252, 3582 (1977), Zalipsky, *et al.*, e Harris *et. al.*, em: *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*; (J. M. Harris ed.) Plenum Press: Nova York, 1992; Capítulo 21 e 22). Nota-se que um polipeptídeo de ligação contendo uma molécula PEG também é conhecido como uma proteína conjugada, enquanto que a proteína desprovida de uma molécula PEG fixada pode ser citada como não conjugada.

[0081] Uma variedade de formas de massa molecular de PEG pode ser selecionada, por exemplo, de cerca de 1.000 daltons (Da) a 100.000 Da (n é de 20 a 2300), para conjugação a polipeptídeos de ligação a PD-L1. O número de unidades de repetição “n” no PEG é aproximado para a massa molecular descrita em daltons. É preferencial que a massa molecular combinada de PEG em um ligante ativado seja adequada para uso farmacêutico. Dessa forma, em uma realização, a massa molecular das moléculas PEG não excede 100.000 Da.

Por exemplo, se três moléculas PEG forem fixadas a um ligante, onde cada molécula PEG tem a mesma massa molecular de 12.000 Da (cada n é de cerca de 270), então a massa molecular total de PEG no ligante é cerca de 36.000 Da (n total é cerca de 820). As massas moleculares do PEG fixado ao ligante também podem ser diferentes, por exemplo, de três moléculas em um ligante duas moléculas de PEG podem ter 5.000 Da cada uma (cada n é cerca de 110) e uma molécula PEG pode ter 12.000 Da (n é cerca de 270).

[0082] Em uma realização específica da divulgação, um polipeptídeo de ligação a PD-L1 é covalentemente ligado a um grupo poli(etilenoglicol) de fórmula:  $--CO--(CH_2)_x--(OCH_2CH_2)_m--OR$ , com o  $--CO$  (isto é, carbonila) do grupo poli(etilenoglicol) formando uma ligação amida com um dos grupos amino do polipeptídeo de ligação; R sendo alquila inferior; x sendo 2 ou 3; m sendo de cerca de 450 a cerca de 950; e n e m sendo escolhidos de modo que o peso molecular do conjugado menos o polipeptídeo de ligação seja de cerca de 10 a 40 kDa. Em uma realização, uma ligação do grupo 6-amino de uma lisina do polipeptídeo é o grupo amino (livre) disponível.

[0083] Os conjugados acima podem ser mais especificamente apresentados pela fórmula (II):  $P--NHCO--(CH_2)_x--(OCH_2CH_2)_m--OR$  (II), em que P é o grupo de um polipeptídeo de ligação conforme descrito no presente pedido, (isto é, sem o grupo amino ou grupos amino que formam uma ligação amida com a carbonila mostrada na fórmula (II)); e em que R é alquila inferior; x é 2 ou 3; m é de cerca de 450 a cerca de 950 e é escolhido de modo que o peso molecular do conjugado menos o polipeptídeo de ligação seja de cerca de 10 a cerca de 40 kDa. Como usado no presente pedido, as faixas consideradas de “m” têm um significado de orientação. As faixas de “m” são determinadas em qualquer caso, e exatamente, pelo peso molecular do grupo PEG.

[0084] Um técnico no assunto pode selecionar uma massa molecular adequada para PEG, por exemplo, com base em como o polipeptídeo

de ligação peguilada será usado terapeuticamente, a dosagem desejada, tempo de circulação, resistência à proteólise, imunogenicidade e outras considerações. Para uma discussão de PEG e seu uso para melhorar as propriedades das proteínas, consulte Katre, *Advanced Drug Delivery Reviews* 10: 91-114 (1993).

[0085] Em uma realização, moléculas PEG podem ser ativadas para reagir com grupos amino em um polipeptídeo de ligação, como com lisinas (Bencham *et al.*, *Anal. Biochem.*, 131, 25 (1983); Veronese *et al.*, *Appl. Biochem.*, 11, 141 (1985); Zalipsky *et al.*, *Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems*, adrs 9-110 *ACS Symposium Series* 469 (1999); Zalipsky *et al.*, *Europ. Polym. J.*, 19, 1177-1183 (1983); Delgado *et al.*, *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 12, 119-128 (1990)).

[0086] Em uma realização específica, ésteres carbonato de PEG são usados para formar os conjugados polipeptídicos de ligação a PEG. N,N'-disuccinimidilcarbonato (DSC) pode ser usado na reação com PEG para formar PEG-succinimidil carbonato misturado ativo que pode ser subsequentemente reagido com um grupo nucleofílico de um ligante ou um grupo amino de um polipeptídeo de ligação (consulte patentes 5.281.698 e 5.932.462). Em um tipo de reação similar, 1,1'-(dibenzotriazolil)carbonato e di-(2-piridil)carbonato podem ser reagidos com PEG para formar PEG-benzotriazolil e PEG-piridil misturado a carbonato (patente US 5.382.657), respectivamente.

[0087] A peguilação de um polipeptídeo  $^{10}\text{F}_n3$  pode ser realizada de acordo com os métodos do estado da técnica, por exemplo, por reação do polipeptídeo de ligação com PEGs eletrofilicamente ativos (fornecedor: Shearwater Corp., USA, [www.shearwatercorp.com](http://www.shearwatercorp.com)). Reagentes PEG preferenciais da presente invenção são, por exemplo, N-hidroxisuccinimidil propionatos (PEG-SPA), butanoatos (PEG-SBA), PEG-succinimidil propionato ou N-hidroxisuccinimidas ramificadas como mPEG2-NHS (Monfardini *et al.*, *Bioconjugate Chem.* 6 (1995) 62-69). Esses métodos podem ser usados para

peguiado em um grupo f-amino de uma lisina de polipeptídeo de ligação ou o grupo N-terminal do polipeptídeo de ligação.

[0088] Em outra realização, moléculas PEG podem ser acopladas aos grupos sulfidril em um polipeptídeo de ligação (Sartore *et al.*, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 27, 45 (1991); Morpurgo *et al.*, *Biocon. Chem.*, 7, 363-368 (1996); Goodson *et al.*, *Bio/Technology* (1990) 8, 343; patente US 5.766.897). Patentes US 6.610.281 e 5.766.897 descreve espécies PEG reativas exemplares que podem ser acoplados a grupos sulfidril.

[0089] Em algumas realizações onde moléculas PEG são conjugadas a resíduos de cisteína em um polipeptídeo de ligação, os resíduos de cisteína são nativos para o polipeptídeo de ligação, enquanto que em outras realizações, um ou mais resíduos de cisteína são elaborados geneticamente no polipeptídeo de ligação. Mutações podem ser introduzidas em uma sequência codificadora de polipeptídeo de ligação para gerar resíduos de cisteína. Isto pode ser alcançado, por exemplo, por mutação de um ou mais resíduos de aminoácidos à cisteína. Aminoácidos preferenciais para serem mutados para um resíduo de cisteína incluem serina, treonina, alanina e outros resíduos hidrofílicos. Preferencialmente, o resíduo a ser mutado para cisteína é um resíduo exposto à superfície. Algoritmos são bem conhecidos na técnica para prever a acessibilidade à superfície de resíduos com base na sequência primária ou uma proteína. Alternativamente, resíduos de superfície podem ser previstos por comparação das sequências de aminoácidos de polipeptídeos de ligação, visto que a estrutura cristalina da estrutura baseada na qual esses polipeptídeos de ligação são projetados e desenvolvidos foi solucionada (consulte Himanen *et al.*, *Nature*. (2001) 20-27; 414(6866):933-8) e, dessa forma, os resíduos expostos de superfície identificados. Em uma realização, resíduos de cisteína são introduzidos nos polipeptídeos de ligação ou perto das terminações N e/ou C, ou nas regiões de alça.

[0090] Em algumas realizações, o polipeptídeo de ligação peguilado compreende uma molécula PEG covalentemente fixada ao grupo amino alfa do aminoácido N-terminal. A aminação redutiva N-terminal sítio-específica é descrita em Pepinsky *et al.*, (2001) *JPET*, 297, 1059, e patente US 5.824.784. O uso de um PEG-aldeído para a aminação redutiva de uma proteína que utiliza outros grupos amino nucleofílicos disponíveis é descrito na patente US 4.002.531, em Wieder *et al.*, (1979) *J. Biol. Chem.* 254,12579, e em Chamow *et al.*, (1994) *Bioconjugate Chem.* 5, 133.

[0091] Em outra realização, o polipeptídeo de ligação peguilado compreende uma ou mais moléculas PEG fixadas covalentemente a um ligante que, por sua vez, é fixada ao grupo amino alfa do resíduo de aminoácido na terminação N do polipeptídeo de ligação. Essa abordagem é divulgada na publicação de patente US 2002/0044921 e no documento WO94/01451.

[0092] Em uma realização, um polipeptídeo de ligação é peguilado na terminação C. Em uma realização específica, uma proteína é peguilada na terminação C pela introdução de azido-metionina C-terminal e a subsequente conjugação de um composto metil-PEG-triarilfosfina através da reação de Staudinger. Esse método de conjugação C-terminal é descrito em Cazalis *et al.*, *Bioconjug. Chem.* 2004; 15(5):1005-1009.

[0093] Monopeguição de um polipeptídeo de ligação também podem ser produzido de acordo com os métodos gerais descritos no documento WO 94/01451. O documento WO 94/01451 descreve um método para preparação de um polipeptídeo recombinante com um grupo reativo carbono alfa de aminoácido terminal modificado. As etapas do método envolvem a formação do polipeptídeo recombinante e proteção com um ou mais grupos protetores adicionados biologicamente no amino alfa N-terminal e na carboxila alfa C-terminal. O polipeptídeo pode então ser reagido com agentes químicos protetores para proteger seletivamente os grupos reativos da cadeia lateral e,

através disso, evitar que os grupos de cadeia lateral sejam modificados. O polipeptídeo é então clivado com um reagente específico de clivagem para que o grupo de proteção biológica forme um grupo reativo carbono alfa de aminoácido terminal desprotegido. O grupo reativo carbono alfa de aminoácido terminal desprotegido é modificado com um agente de modificação química. O polipeptídeo de cópia única modificado terminalmente protegido na cadeia lateral é então desprotegido nos grupos da cadeia lateral para formar um polipeptídeo de cópia única recombinante modificado terminalmente. O número e a sequência de etapas no método podem variar para atingir modificação seletiva no aminoácido N e/ou C-terminal do polipeptídeo.

[0094] A razão de um polipeptídeo de ligação para PEG ativado na reação de conjugação pode ser de cerca de 1:0,5 a 1:50, entre cerca de 1:1 a 1:30, ou de cerca de 1:5 a 1:15. Vários tampões aquosos podem ser usados no presente método para catalisar a adição covalente de PEG ao polipeptídeo de ligação. Em uma realização, o pH de um tampão usado é de cerca de 7,0 a 9,0. Em outra realização, o pH está em uma faixa levemente básica, por exemplo, de cerca de 7,5 a 8,5. Tampões que têm um pH próximo da faixa de pH neutro podem ser usados, por exemplo, tampão fosfato.

[0095] Técnicas convencionais de separação e de purificação conhecidas na técnica podem ser usadas para purificar o polipeptídeo de ligação peguilado, como exclusão por tamanho (por exemplo, filtração em gel) e cromatografia de troca iônica. Produtos também podem ser separados com o uso de SDS-PAGE. Os produtos que podem ser separados incluem polipeptídeo de ligação mono, di, tri, poli e não peguilado, bem como livre de PEG. A porcentagem de conjugados mono-PEG pode ser controlada frações mais amplas de agrupamento ao redor do pico de eluição para aumentar a porcentagem de mono-PEG na composição. Cerca de noventa por cento de conjugados mono-PEG representa um bom equilíbrio de produção e atividade.

Composições nas quais, por exemplo, pelo menos noventa e dois por cento ou pelo menos noventa e seis por cento dos conjugados são espécies mono-PEG podem ser desejadas. Em uma realização dessa invenção, a porcentagem de conjugados mono-PEG é de noventa por cento a noventa e seis por cento.

[0096] Em uma realização, o polipeptídeo de ligação peguilado da invenção contém um, dois ou mais componentes PEG. Em uma realização, o(s) componente(s) PEG estão ligados a um resíduo de aminoácido que está na superfície da proteína e/ou fora da superfície que entra em contato com o ligante alvo. Em uma realização, a massa molecular combinada ou total de PEG no polipeptídeo de ligação a PEG é de cerca de 3.000 Da a 60.000 Da, opcionalmente, de cerca de 10.000 Da a 36.000 Da. Em uma realização, o PEG no polipeptídeo de ligação peguilado é substancialmente um PEG linear, de cadeia reta.

[0097] Em uma realização da invenção, o PEG no polipeptídeo de ligação peguilado não é hidrolisado a partir do resíduo de aminoácido peguilado com o uso de um ensaio de hidroxilamina, por exemplo, hidroxilamina 450 mM (pH 6,5) por 8 a 16 horas em temperatura ambiente, e é, dessa forma, estável. Em uma realização, mais que 80% da composição é um polipeptídeo de ligação a mono-PEG estável, mais preferencialmente pelo menos 90%, e com a máxima preferência pelo menos 95%.

[0098] Em outra realização, os polipeptídeos de ligação peguilados da invenção preferencialmente mantêm pelo menos 25%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 100% da atividade biológica associada com a proteína modificada. Em uma realização, atividade biológica refere-se à sua capacidade em se ligar a PD-L1, conforme avaliado por KD,  $K_{on}$  ou  $K_{off}$ . Em uma realização específica, a proteína de polipeptídeo de ligação peguilado mostra um aumento na ligação a PD-L1 em relação ao polipeptídeo de ligação não peguilado.

[0099] A taxa de ligação no soro de polipeptídeo modificado por PEG pode ser reduzida por cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou até 90%, em relação à taxa de depuração do polipeptídeo de ligação não modificado. O polipeptídeo modificado com PEG pode ter uma meia vida ( $t_{1/2}$ ), que é aumentada em relação à meia vida da proteínas não modificada. A meia vida do polipeptídeo de ligação de PEG pode ser aumentada em pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 400% ou 500%, ou mesmo por 1000% em relação à meia vida do polipeptídeo de ligação não modificado. Em algumas realizações, a meia vida proteína é determinada *in vitro*, como em uma solução salina tamponada ou no soro. Em outras realizações, a meia vida da proteína é uma meia vida *in vivo*, como a meia vida da proteína no soro ou outros fluidos corporais de um animal.

#### **FORMULAÇÕES TERAPÊUTICAS E MODOS DE ADMINISTRAÇÃO**

[00100] A presente divulgação apresenta métodos para tratar condições ou prevenir pré-condições que respondem a uma inibição da atividade biológica de PD-L1. Exemplos preferenciais são condições caracterizadas por inflamação ou hiperproliferação celular. Técnicas e dosagens para administração variam dependendo do tipo de polipeptídeo específico e da condição específica a ser tratada, mas pode ser facilmente determinada pelo técnico no assunto. Em geral, agências reguladoras exigem que um reagente de proteína a ser usado como um terapêutico seja formulado de modo a ter níveis aceitavelmente baixos de pirogênios. Consequentemente, formulações terapêuticas serão geralmente diferenciadas de outras formulações por serem substancialmente livres de pirogênio, ou pelo menos por conterem mais que os níveis aceitáveis de pirogênio, conforme determinado pela agência reguladora adequada (por exemplo, FDA).

[00101] Composições terapêuticas da presente divulgação podem



ser administradas com um diluente farmacologicamente aceitável, carreador ou excipiente, sob a forma de dosagem unitária. A administração parenteral pode ser (por exemplo, intravenosa, subcutânea), oral ou tópica, como exemplos não limitantes. Além disso, qualquer técnica de terapia gênica com o uso de ácidos nucleicos que codificam os polipeptídeos da invenção pode ser empregada, distribuição de DNA nu, genes e vetores recombinantes, distribuição baseada em célula, incluindo manipulação *ex vivo* de células de pacientes, e similares.

[00102] A composição pode estar sob a forma de uma pílula, comprimido, cápsula, líquido, ou comprimido de liberação sustentada por administração oral; ou um líquido para administração intravenosa, subcutânea ou parenteral; gel, loção, pomada, creme, ou um polímero ou outro veículo de liberação sustentada para administração local.

[00103] Métodos bem conhecidos para produzir formulações são encontrados, por exemplo, em “*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*” (20ª ed., ed. A. R. Gennaro A R., 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Filadélfia, Pa.). Formulações para administração parenteral podem, por exemplo, conter excipientes, água estéril e solução salina, polialquilenoglicóis como polietilenglicol, óleos de origem vegetal ou naftalenos hidrogenados. Polímero lactídeo biocompatível, biodegradável, copolímero lactídeo/glicolídeo ou copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno podem ser usados para controlar a liberação dos compostos. Formulações nanoparticuladas (por exemplo, nanopartículas biodegradáveis, nanopartículas lipídicas sólidas, lipossomos) podem ser usadas para controlar a biodistribuição dos compostos. Outros sistemas de distribuição parenteral potencialmente úteis incluem partículas de copolímero de etileno-vinil acetato, bombas osmóticas, sistemas de infusão implantável e lipossomos. A concentração do composto na formulação varia dependendo de vários fatores, incluindo a dosagem da droga a ser administrada e a rota de administração.

[00104] O polipeptídeo pode ser opcionalmente administrado como um sal farmaceuticamente aceitável como sais de adição não tóxicos ou complexos de metal que são comumente usados na indústria farmacêutica. Exemplos de sais de adição ácidos incluem sais orgânicos como ácido acético, láctico, pamoico, maleico, cítrico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, palmítico, subérico, salicílico, tartárico, metanossulfônico, toluenesulfônico ou trifluoracético ou similares, ácidos poliméricos, como ácido tânico, celulose carboximetilcelulose, ou similares; e ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ou similares. Complexos de metal incluem zinco, ferro e similares. Em um exemplo, o polipeptídeo é formulado na presença de acetato de sódio para aumentar a estabilidade térmica.

[00105] Formulações para uso oral incluem comprimidos contendo o(s) ingrediente ativo(s) em uma mistura com excipientes farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes ou cargas inertes (por exemplo, sacarose e sorbitol), agentes lubrificantes, fluidificantes e antiadesivos (por exemplo, estearato de magnésio, estearato de zinco, ácido esteárico, sílicas, óleos vegetais hidrogenados ou talco).

[00106] Formulações para uso oral também podem ser fornecidas como comprimidos mastigáveis, ou como cápsulas gelatinosas duras onde o ingrediente ativo é misturado com um sólido inerte diluente, ou cápsulas gelatinosas moles, onde o ingrediente ativo é misturado com a água ou um meio oleoso.

[00107] Uma dose terapeuticamente efetiva refere-se a uma dose que produz os efeitos terapêuticos para o qual ela está sendo administrada. A dose exata dependerá da disfunção a ser tratada, e pode ser determinada por um técnico no assunto com o uso de técnicas conhecidas. Em geral, o

polipeptídeo é administrado de cerca de 0,01 µg/kg a cerca de 50 mg/kg por dia, preferencialmente 0,01 mg/kg a cerca de 30 mg/kg por dia, com a máxima preferência 0,1 mg/kg a cerca de 20 mg/kg por dia. O polipeptídeo pode ser fornecido diariamente (por exemplo, uma vez, duas vezes, três vezes ou quatro vezes ao dia) ou preferencialmente menos frequentemente (por exemplo, semanalmente, a cada duas semanas, a cada três semanas, mensalmente ou trimestralmente). Além disso, como é conhecido na técnica, podem ser necessários ajustes para idade, bem como peso corporal, estado geral de saúde, sexo, dieta, tempo de administração, interação medicamentosa e gravidade da doença, e serão determináveis com experimentação de rotina pelos técnicos no assunto.

#### **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE ANTICORPOS DIVULGADOS COM**

##### **VACINAS TUMORAIS**

[00108] Um produto ou formulação terapêutica combinada de um anticorpo anti-PD-L1 com uma vacina terapêutica fornece benefício terapêutico oncológico sinérgico. Por exemplo, a presente divulgação fornece uma combinação de um anticorpo anti-PD-L1 divulgado como “Neuvax”, que é um peptídeo sintético 9 mer derivado de E-75 isolado a partir HER2/neu combinado com GM-CSF como coadjuvante, conforme descrito na patente US 8.222.214, cuja divulgação da mesma é incorporada ao presente pedido como referência. Além disso, a presente divulgação fornece uma combinação de um anticorpo anti-PD-L1 divulgado com vacina ALVAC-CEA, que é um vírus da varíola do canário combinada com antígeno carcinoembrionário.

##### **USOS EXEMPLARES**

[00109] Proteínas de ligação a PDL-1 descritas no presente pedido e suas variantes relacionadas são úteis para uma série de aplicações terapêuticas e de diagnóstico. Essas incluem a inibição da atividade biológica de PD-L1 por competição ou bloqueio da ligação a um PD-L1, bem como a

distribuição de componentes citotóxicos ou para imagem para as células, preferencialmente células que expressam PD-L1. O tamanho pequeno e a estrutura estável dessas moléculas pode ser particularmente valioso com relação à fabricação da droga, depuração rápida no corpo para certas aplicações onde uma rápida depuração é desejada, ou formulação em novos sistemas de distribuição que são adequados ou aprimorados com o uso de uma molécula com essas características.

[00110] Com base na sua eficácia como inibidores da atividade biológica de PD-L1, os polipeptídeos dessa divulgação são efetivos contra uma série de condições de câncer, bem como complicações decorrentes de câncer, como efusão pleural e ascite. Preferencialmente, os polipeptídeo de ligação a PD-L1 da divulgação podem ser usados para o tratamento de prevenção de doenças hiperproliferativas ou câncer e da dispersão metastática de cânceres. Indicações preferenciais para os anticorpos anti-PD-L1 divulgados incluem câncer colorretal, cânceres de cabeça e pescoço, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) e câncer pancreático. Exemplos não limitantes de cânceres incluem câncer de bexiga, sangue, ossos, cérebro, mama, cartilagem, rim, cólon, fígado, pulmão, linfonodos, tecido nervoso, ovário, pâncreas, próstata, músculo esquelético, pele, medula espinhal, baço, estômago, testículos, timo, tireoide, traqueia, trato urogenital, ureter, uretra, útero, vaginal.

[00111] Além disso, várias disfunções inflamatórias podem ser tratadas com os polipeptídeos de ligação anti-PD-L1 divulgados no presente pedido. Essas disfunções inflamatórias incluem, por exemplo, inflamação na mucosa intestinal, doença debilitante associada com colite, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, infecções virais, artrite reumatoide, osteoartrite, psoríase e doença de Crohn.

[00112] Um polipeptídeo de ligação a PD-L1 pode ser

administrado isoladamente ou em combinação com uma ou mais terapias adicionais, como quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, intervenção cirúrgica, ou qualquer combinação das mesmas. Terapia a longo prazo é igualmente possível, visto que é terapia adjuvante no contexto de outras estratégias de tratamento, conforme descrito acima.

[00113] Em certas realizações desses métodos, um ou mais agentes terapêuticos polipeptídicos podem ser administradas, juntos (simultaneamente) ou em momentos diferentes (sequencialmente). Além disso, agentes terapêuticos polipeptídicos podem ser administrados com outros tipos de compostos para tratamento de câncer ou para inibir angiogênese.

[00114] Em certas realizações, os agentes anticorpos anti-PD-L1 objetos da invenção podem ser usados isoladamente. Alternativamente, os agentes objeto podem ser usados em combinação com outras abordagens terapêuticas anticâncer convencionais direcionadas ao tratamento ou prevenção de disfunções proliferativas (por exemplo, tumor). Por exemplo, esses métodos podem ser usados na prevenção de câncer profilático, prevenção de câncer recorrente e metástases após cirurgia, e como um coadjuvante de outras terapias de câncer convencionais. A presente divulgação reconhece que a efetividade de terapias de câncer convencionais (por exemplo, quimioterapia, radioterapia, fototerapia, imunoterapia e cirurgia) podem ser melhoradas através do uso de um agente terapêutico polipeptídico objeto.

[00115] Um amplo arranjo de compostos convencionais mostrou ter atividade antineoplásica. Esses compostos foram usados como agentes farmacêuticos em quimioterapia para retrair tumores sólidos, evitar metástases e crescimento adicional, ou diminuir o número de células malignas em leucemia ou malignidades da medula óssea. Embora a quimioterapia tenha sido efetiva no tratamento de vários tipos de malignidades, muitos compostos antineoplásicos induzem efeitos colaterais indesejáveis. Demonstrou-se que quando dois ou

mais tratamentos diferentes são combinados, os tratamentos podem funcionar em sinergia e permitir a redução da dosagem de cada um dos tratamentos, reduzindo assim os efeitos colaterais prejudiciais exercidos por cada composto em doses mais altas. Em outros casos, malignidades que são refratárias a um tratamento podem responder a uma terapia de combinação de dois ou mais tratamentos diferentes.

[00116] Quando um agente terapêutico polipeptídico da presente invenção é administrado em combinação com outro agente antineoplásico convencional, tanto concomitantemente como sequencialmente, descobriu-se que esse agente terapêutico pode aumentar o efeito terapêutico do agente antineoplásico ou superar a resistência do agente antineoplásico. Isso permite redução de dosagem de um agente antineoplásico, reduzindo assim os efeitos colaterais indesejáveis, ou restaura a eficácia de um agente antineoplásico em células resistentes.

[00117] Compostos farmacêuticos que podem ser usados para terapia combinatória antitumoral incluem, meramente para ilustrar: aminoglutetimida, ansacrina, anastrozol, asparaginase, bcg, bicalutamida, bleomicina, busrelina, bussulfano, campotecina, capecitabina, carboplatina, carmustina, clorambucila, cisplatina, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramustina, etoposídeo, exemestano, filgrastima, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracila, fluoximesterona, flutamida, gencitabina, genisteína, goserelina, hidroxiureia, idarrubicina, ifosfamida, imatinibe, interferon, irinotecano, irinotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamide, nocodazol, octreotida, oxaliplatina, paclitaxel,

pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfimer, procarbazona, raltitrexato, rituximabe, streptozocina, suramina sódica, tamoxifeno, temozolamida, teniposídeo, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloreto de titanoceno, topotecan, trastuzumabe, tretinoína, vimblastina, vincristina, vindesina e vinorelbina.

[00118] Determinados compostos antitumorais quimioterapêuticos podem ser categorizados por seus mecanismo de ação, por exemplo, nos seguintes grupos: agentes antimetabólitos/anticâncer, como os análogos de pirimidina (5-fluorouracila, floxuridina, capecitabina, gencitabina e citarabina) e análogos de purinas, antagonistas de folatos e inibidores relacionadas (mercaptopurina, tioguanina, pentostatina e 2-clorodesoxiadenosina (cladribina); agentes antiproliferativos/antimitóticos incluindo produtos naturais como alcaloides da vinca (vimblastina, vincristina e vinorelbina), rompedores de microtúbulos como taxano (paclitaxel, docetaxel), vincristina, vimblastina, nocodazol, epotilonas e navelbina, epidipodofillotoxinas (etoposídeo, teniposídeo), agentes danificadores de DNA (actinomicina, amsacrina, antraciclinas, bleomicina, bussulfam, camptotecina, carboplatina, clorambucila, cisplatina, ciclofosfamida, citoxan, dactinomicina, daunoblastina, doxorubicina, epirubicina, hexametilmelamina oxaliplatina, ifosfamida, melfalano, mercloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, plicamicina, procarbazona, taxol, taxotere, teniposídeo, trietilenotiofosforamida e etoposídeo (VP16)); antibióticos como dactinomicina (actinomicina D), daunoblastina, doxorubicina (adriamicina), idarrubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) e mitomicina; enzimas (L-asparaginase que sistematicamente metaboliza L-asparagina e células desprovidas que não têm a capacidade para sintetizar sua própria asparagina); agentes antiplaquetários; agentes antiproliferativos/alquilantes antimitóticos como mostardas de nitrogênio (mecloretamina, ciclofosfamida e análogos, melfalano, clorambucila), etileniminas e metilmelaminas (hexametilmelamina e tiotepa),

alquil sulfonatos-bussulfam, nitrosureias (carmustina (BCNU) e análogos, estreptozocina), trazenas-dacarbazinina (DTIC); antimetabólitos antiproliferativos/antimitóticos como análogos do ácido fólico (metotrexato); complexos coordenação de platina (cisplatina, carboplatina), procarbazona, hidroxiureia, mitotano, aminoglutetimida; análogos de hormônios (estrogênio, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inibidores de aromatase (letrozol, anastrozol); anticoagulantes (heparina, sais de heparina sintética e outros inibidores da trombina); agentes fibrinolíticos (como ativador de plasminogênio tecidual, estreptoquinase e uroquinase), aspirina, dipyridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximabe; agentes antimigratórios, agentes secretores (breveldin); imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato de mofetila); compostos antiangiogênicos (TNP-470, genisteína) e inibidores do fator de crescimento (por exemplo, inibidores do VEGF, inibidores do fator de crescimento de fibroblastos (FGF)); bloqueadores do receptor de angiotensina; doadores de óxido nítrico; oligonucleotídeos *antisense*; anticorpos (trastuzumabe); inibidores do ciclo celular e indutores de diferenciação (tretinoína); inibidores de mTOR, inibidores da topoisomerase (doxorubicina (adriamicina), amsacrina, camptotecina, daunoblastina, dactinomicina, eniposídeo, epirubicina, etoposídeo, idarrubicina e mitoxantrona, topotecano, irinotecano), corticosteroides (cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona e prenisolona); inibidores quinase da transdução de sinal fator do fator de crescimento; indutores de disfunção mitocondrial e ativadores de caspase; e rompedores de cromatina.

[00119] Dependendo da natureza da terapia combinatória, a administração dos agentes terapêuticos polipeptídicos pode ser continuada enquanto a outra terapia está sendo administrada e/ou posteriormente. A administração dos agentes terapêuticos polipeptídicos pode ser feita em dose única ou em doses múltiplas. Em alguns casos, a administração dos agentes



terapêuticos polipeptídicos é iniciada pelo menos alguns dias antes da terapia convencional, enquanto que em outros casos, a administração é iniciada tanto imediatamente antes como ao mesmo tempo que a administração da terapia convencional.

[00120] Em um exemplo de uma aplicação de diagnóstico, uma amostra biológica como soro ou uma biópsia do tecido, de um paciente com suspeita de ter uma condição caracterizada por angiogênese inadequado é colocada em contato com um polipeptídeo marcado de forma detectável da divulgação para detectar níveis de PD-L1. Os níveis de PD-L1 detectados são então comparados aos níveis de PD-L1 detectado em uma amostra normal também colocada em contato com o polipeptídeo marcado. Um aumento de pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90% nos níveis de PD-L1 pode ser considerado como um indicador de diagnóstico.

[00121] Em certas realizações, os polipeptídeos de ligação a PD-L1 são ainda fixados a um marcador que é capaz de ser detectado (por exemplo, o marcador pode ser um radioisótopo, composto fluorescente, enzima ou cofator). O componente ativo pode ser um agente radioativo, como: metais pesados radioativos como quelatos de ferro, quelatos radioativos de gadolínio ou manganês, emissores de pósitrons de oxigênio, nitrogênio, ferro, carbono ou gálio,  $^{43}\text{K}$ ,  $^{52}\text{Fe}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{132}\text{I}$  ou  $^{99}\text{Tc}$ . Um agente de ligação afixado a esse componente pode ser usado como um agente para imagem e é administrado em uma quantidade efetiva para uso em diagnóstico em um mamífero, como um humano, e a localização e o acúmulo do agente para formação de imagens são então detectados. A localização e o acúmulo do agente para formação de imagens podem ser detectados por radiocintigrafia ressonância magnética nuclear, tomografia computadorizada ou tomografia por emissão de pósitrons. Imunocintigrafia com o uso de polipeptídeos de ligação a PD-L1 direcionados a PD-L1 pode ser usada para detectar e/ou diagnosticar

cânceres e vasculatura. Por exemplo, qualquer um dos polipeptídeos de ligação contra um marcador de PD-L1 marcado com  $^{99}\text{Tecnécio}$ ,  $^{111}\text{Índio}$  ou  $^{125}\text{Iodo}$  pode ser efetivamente usado para essas imagens. Como será evidente para o técnico no assunto, a quantidade de radioisótopo a ser administrada é dependente do radioisótopo. Os técnicos no assunto podem formular facilmente a quantidade do agente para formação de imagens a ser administrado com base na atividade específica e na energia de um dado radionuclídeo usado como componente ativo. Tipicamente, 0,1 a 100 milicuries por dose de agente para formação de imagens, preferencialmente 1 a 10 milicuries, na maioria das vezes 2 a 5 milicuries são administrados. Dessa forma, composições de acordo com a presente invenção úteis como agentes para formação de imagens que compreendem um componente de direcionamento conjugado a um componente radioativo compreende 0,1 a 100 milicuries, em algumas realizações, preferencialmente 1 a 10 milicuries, em algumas realizações preferencialmente 2 a 5 milicuries, em algumas realizações mais preferencialmente 1 a 5 milicuries.

[00122] Os polipeptídeos de ligação a PD-L1 também podem ser usados para fornecer agentes terapêuticos adicionais (incluindo, mas não se limitando a compostos de droga, compostos quimioterapêuticos e compostos radioterapêuticos) para uma célula ou tecido que expressa PD-L1. Em um exemplo, o polipeptídeo de ligação a PD-L1 é fusionado a um agente quimioterapêutico para distribuição direcionada do agente quimioterapêutico para uma célula tumoral ou tecido que expressa PD-L1.

[00123] Os polipeptídeos de ligação a PD-L1 são úteis em uma variedade de aplicações, incluindo pesquisa, diagnóstico e aplicações terapêuticas. Por exemplo, eles podem ser usados para isolar e/ou purificar o receptor ou porções dos mesmos, e para estudar a estrutura do receptor (por exemplo, conformação) e função.

[00124] Em certos aspectos, os diversos polipeptídeos de ligação

podem ser usados para detectar ou medir a expressão de PD-L1, por exemplo, nas células endoteliais (por exemplo, células endoteliais venosas), ou nas células transfectadas com um gene PD-L1. Dessa forma, eles também têm utilidade nas aplicações como separação de células e formação de imagens (por exemplo, citometria de fluxo e separação de células ativadas por fluorescência), para propósitos de diagnóstico e de pesquisa.

[00125] Em certas realizações, os polipeptídeos de ligação de fragmentos dos mesmos podem ser marcados ou não marcados para propósitos de diagnóstico. Tipicamente, ensaios de diagnóstico implicam detectar a formação de um complexo resultante da ligação de um polipeptídeo de ligação a PD-L1. Os polipeptídeos de ligação ou fragmentos podem ser marcados diretamente, similar a anticorpos. Uma variedade de marcadores pode ser empregada, incluindo, mas não se limitando a, radionuclídeos, fluorescentes, enzimas, substratos enzimáticos, cofatores enzimáticos, inibidores e ligantes de enzimas (por exemplo, biotina, haptenos). Diversos imunoensaios apropriados são conhecidos para os técnicos no assunto (patentes US 3.817.827, 3.850.752, 3.901.654 e 4.098.876). Quando não marcados, os polipeptídeos de ligação podem ser usados nos ensaios, como ensaios de aglutinação. Polipeptídeos de ligação não marcados também pode ser usados em combinação com outro (um ou mais) reagente adequado que pode ser usado para detectar o polipeptídeo de ligação, como um anticorpo marcado reativo com o polipeptídeo de ligação ou outros reagentes adequados (por exemplo, proteína A marcada).

[00126] Em uma realização, os polipeptídeos de ligação da presente invenção podem ser usados em imunoensaios enzimáticos, em que os polipeptídeos objeto de estudo são conjugados a uma enzima. Quando uma amostra biológica que compreende uma proteína PD-L1 é combinada com os polipeptídeos de ligação objeto de estudo, a ligação ocorre entre os polipeptídeos de ligação e a proteína PD-L1. Em uma realização, uma amostra

contendo células que expressam uma proteína PD-L1 (por exemplo, células endoteliais) é combinada com os anticorpos objeto, e a ligação ocorre entre os polipeptídeos de ligação e as células portadoras de uma proteína PD-L1 reconhecida pelo polipeptídeo de ligação. Essas células ligadas podem ser separadas de reagentes não ligados e a presença do conjugado polipeptídeo de ligação-enzima especificamente ligado às células pode ser determinada, por exemplo, por contato da amostra com um substrato da enzima que produz uma cor ou outras alterações detectáveis quando age pela enzima. Em outra realização, os polipeptídeos de ligação objeto de estudo pode ser não marcados, e um segundo polipeptídeo marcado (por exemplo, um anticorpo) pode ser adicionado, o qual reconhece o polipeptídeo de ligação objeto de estudo.

[00127] Em certos aspectos, kits para uso na detecção da presença de uma proteína PD-L1 em uma amostra biológica também podem ser preparados. Esses kits incluirão um polipeptídeo de ligação a PD-L1 que se liga a uma proteína PD-L1 ou porção do dito receptor, bem como um ou mais reagentes auxiliares adequados para detectar a presença de um complexo entre o polipeptídeo de ligação e a proteína receptora ou porções da mesma. As composições polipeptídicas da presente invenção podem ser fornecidas sob a forma liofilizada, tanto isoladamente como em combinação com anticorpos específicos adicionais para outros epítomos. Os polipeptídeos e/ou anticorpos de ligação, que podem ser marcados ou não marcados, podem ser incluído nos kits com ingredientes adjuntos (por exemplo, tampões, como Tris, fosfato e carbonato, estabilizantes, excipientes, biocidas e/ou proteínas inertes, por exemplo, albumina de soro bovina). Por exemplo, polipeptídeos e/ou anticorpos de ligação podem ser fornecidos como uma mistura liofilizada com ingredientes adjuntos, ou ingredientes adjuntos podem ser fornecidos separadamente para combinação pelo usuário. Geralmente, esses materiais adjuntos estarão presentes em menos de cerca de 5%, em peso, com base na quantidade de

polipeptídeo ou anticorpo de ligação ativo, e geralmente estarão presentes em uma quantidade total de pelo menos cerca de 0,001%, em peso, com base na concentração de polipeptídeo ou anticorpo. Onde é empregado um segundo anticorpo capaz de se ligar ao polipeptídeo de ligação, esse anticorpo pode ser fornecido no kit, por exemplo, em um frasco ou recipiente separado. O segundo anticorpo, se presente, é tipicamente marcado e pode ser formulado de uma maneira análoga às formulações de anticorpos acima descritas.

[00128] De maneira similar, a presente divulgação também fornece um método para detectar e/ou quantificar expressão de PD-L1, em que uma composição que compreende uma célula ou fração da mesma (por exemplo, fração de membrana) é colocada em contato com um polipeptídeo de ligação que se liga a um PD-L1 ou porção do receptor sob condições apropriadas para ligação a este, e a ligação é monitorada. A detecção do polipeptídeo de ligação, indicativo da formação de um complexo entre o polipeptídeo de ligação e PD-L1 ou uma porção do mesmo, indica a presença do receptor. A ligação de um polipeptídeo à célula pode ser determinada por métodos padrão, como os descritos nos exemplos práticos. O método pode ser usado para detectar expressão de PD-L1 em células de um indivíduo. Opcionalmente, uma expressão quantitativa de PD-L1 na superfície de células endoteliais pode ser avaliada, por exemplo, por citometria de fluxo, e a intensidade de coloração pode ser correlacionada com susceptibilidade, progressão ou risco de doença.

[00129] A presente divulgação também fornece um método para detectar a suscetibilidade de um mamífero a certas doenças. Para ilustrar, o método pode ser usado para detectar a suscetibilidade de um mamífero a doenças que progride com base na quantidade de PD-L1 presente nas células e/ou o número de células PD-L1 positivas em um mamífero.

[00130] Sequências polipeptídicas são indicadas com o uso de abreviações padrão de uma ou três letras. A menos que indicado de outra forma,

cada sequência polipeptídica tem terminações amino à esquerda e uma terminação carbóxi à direita; cada sequência de ácido nucleico de fita simples e a fita superior de cada sequência de ácido nucleico de fita dupla tem uma terminação 5' à esquerda e uma terminação 3' à direita. Uma sequência polipeptídica específica também pode ser descrita explicando como ela difere de uma sequência de referência.

[00131] Os termos “inibidor de PD-L1” e “antagonista de PD-L1” são usados de forma intercambiável. Cada um é uma molécula que inibe de forma detectável pelo menos uma função de PD-L1. Ao contrário, um “agonista de PD-L1” é uma molécula que aumenta de forma detectável pelo menos uma função de PD-L1. A inibição causada por um inibidor de PD-L1 não precisa ser completa, desde que seja detectável com o uso de um ensaio. Um ensaio de uma função de PD-L1 pode ser usada, exemplos desses s]ao fornecidos no presente pedido. Exemplos de funções de PD-L1 que podem ser inibidas por um inibidor de PD-L1, ou aumentada por um agonista de PD-L1 incluem crescimento de células de câncer ou apoptose (morte celular programada), e assim por diante. Exemplos de tipos de inibidores de PD-L1 e agonistas de PD-L1 incluem, mas não se limitam a, polipeptídeo de ligação a PD-L1 como proteínas de ligação ao antígeno (por exemplo, inibição de proteínas de ligação ao antígeno), anticorpos, fragmentos de anticorpos e derivados de anticorpos.

[00132] Os termos “peptídeo”, “polipeptídeo” e “proteína”, cada um refere-se a uma molécula que compreende dois ou mais resíduos de aminoácidos unidos entre si por ligações peptídicas. Estes termos englobam, por exemplo, proteínas nativas e artificiais, fragmentos de proteínas e polipeptídeos análogos (como muteínas, variantes e proteínas de fusão) de uma sequência de proteína, bem como proteínas modificadas pós-tradução, ou de outra forma, por ligação covalente ou não covalente. Um peptídeo, polipeptídeo ou proteína pode ser monomérico ou polimérico.

[00133] Um “variante” de um polipeptídeo (por exemplo, um anticorpo) compreende uma sequência de aminoácidos em que um ou mais resíduos de aminoácidos são inseridos, deletados e/ou substituídos na sequência de aminoácidos em relação a outra sequência polipeptídica. Variantes divulgados incluem, por exemplo, proteínas de fusão.

[00134] Um “derivado” de um polipeptídeo é um polipeptídeo (por exemplo, um anticorpo) que foi modificado quimicamente, por exemplo, através de conjugação a outro componente químico (como, por exemplo, polietilenoglicol ou albumina, por exemplo, albumina de soro humana), fosforilação e glicosilação. Salvo indicação em contrário, o termo “anticorpos” inclui, além de anticorpos que inclui dois full-comprimento das cadeias pesadas e dois full-comprimento das cadeias leves e seus derivados, as variantes, os fragmentos, e muteins, exemplos dos quais são descritos abaixo.

[00135] Uma “proteína de ligação ao antígeno” é uma proteína que compreende uma porção que se liga a um antígeno e, opcionalmente, um arcabouço ou estrutura que permite que a porção de ligação ao antígeno adote uma conformação que promove ligação da proteína de ligação antígeno ao antígeno. Exemplos de proteínas de ligação ao antígeno incluem anticorpos, fragmentos de anticorpos (por exemplo, uma porção de ligação ao antígeno de um anticorpo), derivados de anticorpo anticorpos e análogos de anticorpos. A proteína de ligação ao antígeno pode compreender, por exemplo, um arcabouço de proteína alternativa ou arcabouço artificial com CDRs enxertadas ou derivadas de CDR. Esses arcabouços incluem, mas não se limitam a, arcabouços derivados de anticorpos que compreendem mutações introduzidas, por exemplo, para estabilizar a estrutura tridimensional da proteína de ligação ao antígeno, bem como arcabouços totalmente sintéticos que compreendem, por exemplo, um polímero biocompatível. Consulte, por exemplo, Korndorfer *et al.*, 2003, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Volume 53, Edição

1:121-129; Roque *et al.*, 2004, *Biotechnol. Prog.* 20:639-654. Além disso, anticorpos peptídicos miméticos (“PAMs”) podem ser usados, bem como arcabouços com base nos anticorpos miméticos que utilizam componentes fibronectina como um arcabouço.

[00136] Uma proteína de ligação ao antígeno pode ter, por exemplo, a estrutura de uma imunoglobulina que ocorre naturalmente. Uma “imunoglobulina” é uma molécula tetramérica. Em uma imunoglobulina que ocorre naturalmente, cada tetrâmero é composto de dois pares idênticos de cadeias polipeptídicas, cada par tendo uma cadeia “leve” (cerca de 25 kD) e uma “pesada” (cerca de 50 a 70 kD). A porção amino-terminal de cada cadeia inclui uma região variável de cerca de 100 a 110, ou mais aminoácidos, principalmente responsáveis pelo reconhecimento de antígeno. A porção carbóxi-terminal de cada cadeia define uma região constante responsável pela função efetora. As cadeias leves humanas são classificadas como cadeias kappa ou lambda. As cadeias pesadas são classificadas como mu, delta, gama, alfa ou épsilon, e definem o isotipo do anticorpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. Preferencialmente, os anticorpos anti-PD-L1 divulgados no presente pedido são caracterizados por suas sequências de região de domínio variável nas sequências de aminoácidos de V<sub>H</sub> pesada e V<sub>L</sub> leve. O anticorpo preferencial é A6 que é um anticorpo IgG kappa. Dentro das cadeias pesada e leve, as regiões variável e constante das regiões são unidas por uma região “J” de cerca de 12 ou mais aminoácidos, com a cadeia pesada incluindo uma região “D” de cerca de 10 ou mais aminoácidos. Consulte, em geral, *Fundamental Immunology* capítulo 7 (Paul, W., ed., 2ª ed. Raven Press, N.Y. (1989)). As regiões variáveis de cada par cadeia leve/pesada formam o sítio de ligação do anticorpo, assim como uma imunoglobulina intacta tem dois sítios de ligação.

[00137] Um “anticorpo multiespecífico” é um anticorpo que reconhece mais de um epítopo de um ou mais antígenos. Uma subclasse desse



tipo de anticorpo é um “anticorpo biespecífico” que reconhece dois epítomos diferentes no mesmo ou em antígenos diferentes.

[00138] Uma proteína de ligação de antígeno “se liga especificamente” a um antígeno (por exemplo, PD-L1) se essa se ligar ao antígeno com uma constante de dissociação de 1 nanomolar ou menor.

[00139] Um “domínio de ligação ao antígeno”, “região de ligação ao antígeno” ou “sítio de ligação ao antígeno” é uma porção de uma proteína de ligação ao antígeno que contém resíduos de aminoácidos (ou outros componentes) que interagem com um antígeno e contribuem para a especificidade e afinidade da proteína de ligação ao antígeno. Para um anticorpo que se liga especificamente ao seu antígeno, isto incluirá pelo menos parte de pelo menos um de seus domínios de CDR.

[00140] Um “epítopo” é a porção de uma molécula que está ligada por uma proteína de ligação ao antígeno (por exemplo, por um anticorpo). Um epítopo pode compreender porções não contíguas da molécula (por exemplo, em um polipeptídeo, resíduos de aminoácidos que não são contíguos na sequência principal do polipeptídeo, mas que no contexto da estrutura terciária e quaternária do polipeptídeo, estão suficientemente perto um do outro para serem ligados por uma proteína de ligação ao antígeno).

[00141] O “percentual de homologia” de dois polinucleotídeos ou duas sequências polipeptídicas é determinado por comparação da sequência com o uso do programa de computação GAP (uma parte do GCG Wisconsin Package, versão 10.3 (Accelrys, San Diego, Califórnia)) com o uso de parâmetros pré-definidos.

[00142] Uma “célula hospedeira” é uma célula que pode ser usada para expressar um ácido nucleico. Uma célula hospedeira pode ser procarionte, por exemplo, *E. coli*, ou pode ser eucarionte, por exemplo, eucarionte unicelular (por exemplo, levedura ou outros fungos), uma célula vegetal (por exemplo,

tabaco ou célula vegetal de tomate), uma célula animal (por exemplo, uma célula humana, uma célula de macaco, uma célula de hamster, uma célula de rato ou uma célula de inseto) ou um hibridoma. Exemplos de células hospedeiras incluem a linhagem COS-7 de células de rim de macaco (ATCC CRL 1651) (Gluzman *et al.*, 1981, *Cell* 23:175), células L, células C127, células 3T3 (ATCC CCL 163), células de ovário de hamster chinês (CHO) ou suas derivadas como Veggie CHO e linhagens celulares relacionadas que crescem em meio livre de soro (Rasmussen *et al.*, 1998, *Cytotechnology* 28:31) ou linhagem CHO DX-B11, que é deficiente em DHFR (Urlaub *et al.*, 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-20), células HeLa, linhagens celulares BHK (ATCC CRL 10), a linhagem celular CV1/EBNA derivada da linhagem celular CV1 de rim de macaco verde africano (ATCC CCL 70) (McMahan *et al.*, 1991, *EMBO J.* 10:2821), células de rim embrionário humano como 293, 293 EBNA ou MSR 293, células A431 epidérmicas humanas, células Colo205 humanas, outras linhagens celulares de primata transformadas, células diploides normais, linhagens celulares derivadas de cultura de tecido primário humano, explantes primários, células HL-60, U937, HaK ou Jurkat. Tipicamente, uma célula hospedeira é uma célula cultivada que pode ser transformada ou transfectada com um ácido nucleico que codifica um polipeptídeo, que pode, então, ser expressa na célula hospedeira. A frase “célula hospedeira recombinante” pode ser usada para denotar uma célula hospedeira que foi transformada ou transfectada com um ácido nucleico a ser expresso. Uma célula hospedeira também pode ser uma célula que compreende o ácido nucleico, mas não expressa o mesmo em um nível desejado, a menos que uma sequência reguladora seja introduzida na célula hospedeira, de modo que esta se torne ligada de maneira funcional ao ácido nucleico. Entende-se que o termo célula hospedeira não se refere apenas à célula sujeito particular, mas também à progênie ou progênie potencial dessa célula. Devido a certas modificações poderem ocorrer em gerações sucessivas devido, por exemplo, à mutação ou

influência ambiental, essa progênie pode, na verdade, não ser idêntica à célula parental, mas estão ainda incluídas dentro do escopo do termo como usado no presente pedido.

### **PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO**

[00143] Proteínas de ligação ao antígeno (por exemplo, anticorpos, fragmentos de anticorpos, derivados de anticorpos, muteínas de anticorpos e variantes de anticorpos) são polipeptídeos que se ligam a PD-L1, (preferencialmente, PD-L1 humano). Proteínas de ligação ao antígeno incluem proteínas de ligação ao antígeno que inibem uma atividade biológica de PD-L1.

[00144] Oligômeros que contêm uma ou mais proteínas de ligação ao antígeno podem ser empregadas como antagonistas de PD-L1. Oligômeros podem estar sob a forma de dímeros, trímeros ou oligômeros superiores ligados covalentemente ou ligados não covalentemente. Os oligômeros que compreendem duas ou mais proteínas de ligação ao antígeno são contemplados para uso, com um exemplo sendo um homodímero. Outros oligômeros incluem heterodímeros, homotrímeros, heterotrímeros, homotetrâmeros, heterotetrâmeros, etc.

[00145] Uma realização é direcionada para oligômeros que compreendem múltiplas proteínas de ligação ao antígeno unidas através de interações covalentes ou não covalentes entre componentes peptídicos fusionados às proteínas de ligação ao antígeno. Esses peptídeos podem ser ligantes peptídicos (espaçadores) ou peptídeos que têm a propriedade de promover oligomerização. Zíperes de leucina e certos polipeptídeos derivados a partir de anticorpos estão entre os peptídeos que podem promover oligomerização de proteínas de ligação ao antígeno fixadas a isto, conforme descrito abaixo em mais detalhes.

[00146] Em realizações específicas, os oligômeros compreendem de duas a quatro proteínas de ligação ao antígeno. As proteínas de ligação ao

antígeno do oligômero podem ser de qualquer forma, como qualquer uma das formas descritas acima, por exemplo, variantes ou fragmentos. Preferencialmente, os oligômeros compreendem proteínas de ligação ao antígeno que têm atividade de ligação a PD-L1.

[00147] Em uma realização, um oligômero é preparado com o uso de polipeptídeos derivados a partir de imunoglobulinas. Preparação de Proteínas de Fusão que Compreendem Certos Polipeptídeos Heterólogos Fusionado a Várias Porções de polipeptídeos derivados de anticorpos (incluindo o domínio Fc) foi descrita, por exemplo, por Ashkenazi *et al.*, 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:10535; Byrn *et al.*, 1990, *Nature* 344:677; e Hollenbaugh *et al.*, 1992 “Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins”, em *Current Protocols in Immunology*, Suppl. 4, páginas 10.19.1-10.19.11.

[00148] Uma realização é direcionada a um dímero que compreende duas proteínas de fusão criadas fundindo um fragmento de ligação PD-L1 à região Fc de um anticorpo. O dímero pode ser produzido, por exemplo, inserido um gene de fusão que codifica a proteína de fusão em um vetor de expressão apropriado, que expressa o gene de fusão em células hospedeiras transformadas com o vetor de expressão recombinante, e que permite a proteína de fusão expressa montar muito mais moléculas de anticorpos, após o qual formam ligações bissulfeto intercadeia entre os componentes Fc para produzir o dímero.

[00149] O termo “polipeptídeo Fc” inclui formas de polipeptídeos nativo e muteína derivadas a partir da região Fc de um anticorpo. Também são incluídas formas truncadas desses polipeptídeos contendo a região de dobradiça que promovem dimerização. Proteínas de fusão que compreendem componentes Fc (e oligômeros formados disso) oferecem a vantagem de fácil purificação por cromatografia de afinidade sobre colunas de proteína A ou proteína G.

[00150] Outro método para preparar proteínas de ligação ao antígeno oligoméricas envolve o uso de um zíper de leucina. Domínios de zíper de leucina são peptídeos que promovem oligomerização das proteínas na qual são encontrados. Os zíperes de leucina foram inicialmente identificados em várias proteínas de ligação ao DNA (Landschulz *et al.*, 1988, *Science* 240:1759), e desde então, têm sido encontrados em uma variedade de diferentes proteínas. Entre os zíperes de leucina conhecidos estão peptídeos que ocorrem naturalmente e derivados dos mesmos que dimerizam ou trimerizam. Exemplos de domínios de zíper de leucina adequados para produzir proteínas oligoméricas solúveis são descritos no documento WO 94/10308, e o zíper de leucina derivado de proteína D tensoativa pulmonar (SPD) descrito em Hoppe *et al.*, 1994, *FEBS Letters* 344:191. O uso de um zíper de leucina modificado, que permite trimerização estável de uma proteína heteróloga fusionada nesse, é descrito em Fanslow *et al.*, 1994, *Semin. Immunol.* 6:267-78. Em uma abordagem, proteínas de fusão recombinantes que compreendem um fragmento de anticorpo anti-PD-L1 ou derivado fusionado a um peptídeo do zíper de leucina são expressos em células hospedeiras adequadas e os fragmentos de anticorpos anti-PD-L1 oligomérico ou derivados que formam são recuperados a partir do sobrenadante de cultura.

[00151] Fragmentos de ligação a antígenos de proteínas de ligação a antígenos da invenção podem ser produzidos por meio de técnicas convencionais. Exemplos desses fragmentos incluem, mas não se limitam a, fragmentos Fab e F(ab')<sub>2</sub>.

[00152] A presente divulgação fornece anticorpos monoclonais que se ligam a PD-L1. Anticorpos monoclonais podem ser produzidos com o uso de qualquer técnica conhecida, por exemplo, imortalizando células do baço a partir do animal transgênico após a conclusão da programação de imunização. As células do baço podem ser imortalizadas com o uso de qualquer técnica

conhecida, por exemplo, fundindo-as com células de mieloma para produzir hibridomas. Células de mieloma para uso em procedimentos de fusão que produzem hibridomas são preferencialmente as que não produzem anticorpos, têm alta eficiência de fusão e deficiências de enzimas que as torna incapazes de crescer em certos meios seletivos que suportam o crescimento somente das células fundidas desejadas (hibridomas). Exemplos de linhagens celulares adequadas para uso em fusões de camundongo incluem Sp-20, P3-X63/Ag8, P3-X63-Ag8.653, NS1/1.Ag 4 1, Sp210-Ag14, FO, NSO/U, MPC-11, MPC11-X45-GTG 1.7 e S194/5XX0 Bul; exemplos de linhagens celulares usadas em fusões de rato incluem R210.RCY3, Y3-Ag 1.2.3, IR983F e 48210. Outras linhagens celulares úteis para fusões celulares são U-266, GM1500-GRG2, LICR-LON-HMy2 e UC729-6.

[00153] Proteínas de ligação ao antígeno direcionadas contra PD-L1 podem ser usadas, por exemplo, em ensaios para detectar a presença de polipeptídeos PD-L1, tanto *in vitro* como *in vivo*. As proteínas de ligação ao antígeno também podem ser empregadas em proteínas PD-L1 de purificação por cromatografia de imunoafinidade. As proteínas de ligação ao antígeno podem ser usadas em métodos divulgados no presente pedido. Essas proteínas de ligação ao antígeno que funcionam como antagonistas de PD-L1 podem ser empregadas no tratamento de qualquer condição induzida por PD-L1, incluindo, mas não se limitando a vários cânceres.

[00154] As proteínas de ligação ao antígeno podem ser empregadas em um procedimento *in vitro*, ou administradas *in vivo* para inibir atividade biológica induzida por PD-L1. Disfunções causadas ou exacerbadas (diretamente ou indiretamente) pela ativação proteolítica de PD-L1, exemplos das quais são fornecidos no presente pedido, podem assim ser tratadas. Em uma realização, a presente invenção fornece um método terapêutico que compreende administração *in vivo* de uma proteína de ligação ao antígeno que

bloqueia PD-L1 para um mamífero em necessidade do mesmo em uma quantidade efetiva para reduzir uma atividade biológica induzida por PD-L1.

[00155] Proteínas de ligação ao antígeno incluem anticorpos monoclonais humanos que inibem uma atividade biológica de PD-L1.

[00156] Proteínas de ligação ao antígeno podem ser preparadas por qualquer uma de uma série de técnicas convencionais. Por exemplo, elas podem ser purificadas a partir de células que as expressam naturalmente (por exemplo, um anticorpo pode ser purificado a partir de um hibridoma que o produz), ou produzidas em sistemas de expressão recombinante com o uso de qualquer técnica conhecida. Consulte, por exemplo, *Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses*, Kennet *et al.* (eds.), Plenum Press, Nova York (1980); e *Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow e Land (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1988).

[00157] Qualquer sistema de expressão conhecido na técnica pode ser usado para produzir os polipeptídeos recombinantes da invenção. Em geral, células hospedeiras são transformadas com um vetor de expressão recombinante que compreende o DNA que codifica um polipeptídeo desejado. Entre as células hospedeiras que podem ser empregadas estão células procariontes, leveduras ou eucariontes superiores. Procariontes incluem organismos gram-negativos ou gram-positivos, por exemplo, *E. coli* ou *bacilli*. Células eucariontes superiores incluem células de inseto e estabeleceram linhagens celulares de origem de mamíferos. Exemplos de linhagens celulares hospedeiras de mamíferos adequadas incluem a linhagem COS-7 de células de rim de macaco (ATCC CRL 1651) (Gluzman *et al.*, 1981, *Cell* 23:175), células L, células 293, células C127, células 3T3 (ATCC CCL 163), células de ovário de hamster chinês (CHO), células HeLa, linhagens celulares BHK (ATCC CRL 10), e a linhagem celular CV1/ EBNA derivada da linhagem celular de rim de macaco

verde africano CV1 (ATCC CCL 70) conforme descrito por McMahan *et al.*, 1991, *EMBO J.* 10: 2821. Vetores de clonagem e de expressão apropriados para uso com bactérias, fungos, leveduras e hospedeiros celulares de mamíferos são descritos por Pouwels *et al.* (*Cloning Vectors: A Laboratory Manual*, Elsevier, N.Y., 1985).

[00158] As células transformadas podem ser cultivadas sob condições que promovem expressão do polipeptídeo, e o polipeptídeo recuperado por procedimentos convencionais de purificação de proteína. Esse procedimento de purificação inclui o uso de cromatografia de afinidade, por exemplo, sobre uma matriz que tem toda ou uma porção (por exemplo, o domínio extracelular) de PD-L1 ligado ao mesmo. Os polipeptídeos contemplados para uso no presente pedido incluem polipeptídeos do anticorpo anti-PD-L1 de mamífero recombinante substancialmente homogêneo substancialmente livres de materiais endógenos de contaminação.

[00159] As proteínas de ligação ao antígeno podem ser preparadas e triadas para propriedades desejadas, por qualquer uma de uma série de técnicas conhecidas. Certas das técnicas envolvem isolar um ácido nucleico que codifica uma cadeia polipeptídica (ou porção da mesma) de uma proteína de ligação ao antígeno de interesse (por exemplo, um anticorpo anti-PD-L1) e manipular o ácido nucleico através de tecnologia de DNA recombinante. O ácido nucleico pode ser fusionado a outro ácido nucleico de interesse, ou alterado (por exemplo, por mutagênese ou outras técnicas convencionais) para adicionar, deletar ou substituir um ou mais resíduos de aminoácidos, por exemplo.

[00160] Anticorpos de cadeia única podem ser formados por ligação a fragmentos (região Fv) de domínio variável da cadeia pesada e leve através de uma ponte de aminoácido (ligante peptídico curto), resultando em uma cadeia polipeptídica única. Esses Fvs de cadeia única (scFvs) foram



preparados por fusão de DNA que codifica um ligante peptídico entre DNAs que codificam os dois polipeptídeos de domínio variável ( $V_L$  e  $V_H$ ). Os polipeptídeos resultantes podem se dobrar sobre si mesmos para formar monômeros de ligação ao antígeno, ou podem formar multímeros (por exemplo, dímeros, trímeros ou tetrâmeros), dependendo do comprimento de um ligante flexível entre os dois domínios variáveis (Kortt *et al.*, 1997, *Prot. Eng.* 10:423; Kortt *et al.*, 2001, *Biomol. Eng.* 18:95-108). Por combinação de diferentes polipeptídeos que compreendem  $V_L$  e  $V_H$ , um pode formar scFvs multiméricos que se ligam a diferentes epítomos (Kriangkum *et al.*, (2001), *Biomol. Eng.* 18:31-40). As técnicas desenvolvidas para a produção de anticorpos de cadeia única incluem as descritas na patente US 4.946.778; Bird, 1988, *Science* 242:423; Huston *et al.*, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879; Ward *et al.*, 1989, *Nature* 334:544, de Graaf *et al.*, 2002, *Methods Mol. Biol.* 178:379-87.

[00161] As técnicas são conhecidas por derivar um anticorpo de uma subclasse ou isotipo diferente a partir de um anticorpo de interesse, isto é, subclasse de mudança. Dessa forma, anticorpos IgG podem ser derivados de um anticorpo IgM, por exemplo, e vice-versa. Essas técnicas permitem a preparação de novos anticorpos que possuem as propriedades de ligação ao antígeno de um dado anticorpo (o anticorpo parental), mas que também exibe propriedades biológicas associadas a um isotipo ou subclasse de anticorpo diferente do anticorpo parental. Técnicas de DNA recombinante podem ser empregadas. O DNA clonado que codifica polipeptídeos de anticorpo específico pode ser empregado nesses procedimentos, por exemplo, DNA que codifica o domínio constante de um anticorpo do isotipo desejado (Lantto *et al.*, 2002, *Methods Mol. Biol.* 178:303-16). Além disso, se uma IgG4 é desejada, pode-se também ser desejado introduzir uma mutação de ponto (CPSCP- >CPPCP) na região de dobradiça (Bloom *et al.*, 1997, *Protein Science* 6:407) para aliviar uma tendência para formar ligações bissulfeto cadeia intra-H que podem levar à

heterogeneidade nos anticorpos IgG4.

[00162] Em realizações específicas, proteínas de ligação ao antígeno da presente invenção têm uma afinidade de ligação ( $K_a$ ) por PD-L1 de pelo menos  $10^6$ . Em outras realizações, as proteínas de ligação ao antígeno exibem um  $K_a$  de pelo menos  $10^7$ , pelo menos  $10^8$ , pelo menos  $10^9$  ou pelo menos  $10^{10}$ . Em outra realização, a proteína de ligação ao antígeno exibe um  $K_a$  substancialmente o mesmo que o de um anticorpo descrito no presente pedido nos Exemplos.

[00163] Em outra realização, a presente divulgação fornece uma proteína de ligação ao antígeno que tem uma baixa taxa de dissociação de PD-L1. Em uma realização, a proteína de ligação ao antígeno tem um  $K_{off}$  de  $1 \times 10^{-4}$  a  $^{-1}$  ou inferior. Em outra realização, o  $K_{off}$  é  $5 \times 10^{-5}$  a  $^{-1}$  ou inferior. Em outra realização, o  $K_{off}$  é substancialmente o mesmo que um anticorpo descrito no presente pedido. Em outra realização, a proteína de ligação ao antígeno se liga a PD-L1 com substancialmente o mesmo  $K_{off}$  como um anticorpo descrito no presente pedido.

[00164] Em outro aspecto, a presente divulgação fornece uma proteína de ligação ao antígeno que inibe uma atividade de PD-L1. Em uma realização, a proteína de ligação ao antígeno tem um  $IC_{50}$  de 1000 nM ou inferior. Em outra realização, o  $IC_{50}$  é de 100 nM ou inferior; em outra realização, o  $IC_{50}$  é de 10 nM ou inferior. Em outra realização, o  $IC_{50}$  é substancialmente o mesmo que o de um anticorpo descrito no presente pedido nos Exemplos. Em outra realização, a proteína de ligação ao antígeno inibe uma atividade de PD-L1 com substancialmente o mesmo  $IC_{50}$  como um anticorpo descrito no presente pedido.

[00165] Em outro aspecto, a presente divulgação fornece uma proteína de ligação ao antígeno que se liga a PD-L1 humano expresso na superfície de uma célula e, quando ligado, inibe atividade de sinalização de PD-L1 na célula sem causar uma redução significativa na quantidade de PD-L1

sobre a superfície da célula. Pode ser usado qualquer método para determinar ou estimar a quantidade de PD-L1 na superfície e/ou no interior da célula. Em outras realizações, a ligação da proteína de ligação ao antígeno à célula que expressa PD-L1 causa menos que cerca de 75%, 50%, 40%, 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1% ou 0,1% do PD-L1 de superfície celular a ser internalizado.

[00166] Em outro aspecto, a presente divulgação fornece uma proteína de ligação ao antígeno que tem uma meia vida de pelo menos um dia *in vitro* ou *in vivo* (por exemplo, quando administrada a um sujeito humano). Em uma realização, a proteína de ligação ao antígeno tem uma meia vida de pelo menos três dias. Em outra realização, a proteína de ligação ao antígeno tem uma meia vida de quatro dias ou mais. Em outra realização, a proteína de ligação ao antígeno tem uma meia vida de oito dias ou mais. Em outra realização, a proteína de ligação ao antígeno é derivada ou modificada de modo que tenha uma meia vida maior em comparação à proteína de ligação ao antígeno não derivada ou não modificada. Em outra realização, a proteína de ligação ao antígeno contém um ou mais pontos de mutações para aumentar meia vida no soro, conforme descrito no documento WO 00/09560, incorporado ao presente pedido como referência.

[00167] A presente divulgação ainda fornece proteínas de ligação ao antígeno multiespecíficas, por exemplo, proteína de ligação ao antígeno biespecífica, proteína de ligação ao antígeno que se liga a dois diferentes epítopos de PD-L1, ou a um epítipo de PD-L1 e um epítipo de outra molécula, através de dois diferentes sítios ou regiões de ligação ao antígeno. Além disso, a proteína de ligação ao antígeno biespecífica conforme divulgado no presente pedido pode compreender um sítio de ligação a PD-L1 de um dos anticorpos descritos no presente pedido e uma segunda região de ligação a PD-L1 de outro dos anticorpos descritos no presente pedido, incluindo as descritas no presente pedido como referência a outras publicações. De maneira alternativa, uma

proteína de ligação ao antígeno biespecífica pode compreender um sítio de ligação ao antígeno de um dos anticorpos descritos no presente pedido e um segundo sítio de ligação ao antígeno de outro anticorpo PD-L1 que é conhecido na técnica, ou de um anticorpo que é preparado por métodos conhecidos ou pelos métodos descritos no presente pedido.

[00168] Numerosos métodos de preparação de anticorpos biespecíficos são conhecidos na técnica. Esses métodos incluem o uso de hibridomas híbridos, conforme descrito por Milstein *et al.*, 1983, *Nature* 305:537, e acoplamento químico de fragmentos de anticorpos (Brennan *et al.*, 1985, *Science* 229:81; Glennie *et al.*, 1987, *J. Immunol.* 139:2367; patente US 6.010.902). Além disso, anticorpos biespecíficos podem ser produzidos através de meios recombinantes, por exemplo, com o uso de componentes de zíper de leucina (isto é, a partir das proteínas *Fos* e *Jun*, que preferencialmente formam heterodímeros; Kostelny *et al.*, 1992, *J. Immunol.* 148:1547) ou outras estruturas de domínio interativo fechadura e chave conforme descrito na patente US 5.582.996. Técnicas úteis adicionais incluem as descritas nas patentes US 5.959.083 e 5.807.706.

[00169] Em outro aspecto, a proteína de ligação ao antígeno compreende um derivado de um anticorpo. Os anticorpos derivados podem compreender qualquer molécula ou substância que confere uma propriedade desejada ao anticorpo, como meia vida aumentada em um uso específico. O anticorpo derivado pode compreender, por exemplo, um componente detectável (ou de marcação)(por exemplo, uma molécula radioativa, colorimétrica, antigênica ou enzimática, uma microesfera detectável (como, uma magnética ou eletrodensa (por exemplo, microesfera de ouro), ou uma molécula que se liga a outra molécula (por exemplo, biotina ou estreptavidina), um componente terapêutico ou de diagnóstico (por exemplo, um componente radioativo, citotóxicos ou farmaceuticamente ativo), ou uma molécula que aumenta a

compatibilidade do anticorpo para um uso específico (por exemplo, administração a um sujeito, como um sujeito humano, ou outros usos *in vivo* ou *in vitro*). Exemplos de moléculas que podem ser usadas para derivatizar um anticorpo incluem albumina (por exemplo, albumina de soro humana) e polietileno glicol (PEG). Albumina-ligada e derivados PEGuilados de anticorpos podem ser preparados com o uso de técnicas bem conhecidas. Em uma realização, o anticorpo é conjugado ou de outro modo ligado à transtirretina (TTR) ou uma variante de TTR. A TTR ou variante de TTR pode ser quimicamente modificada, por exemplo, com um produto químico selecionado a partir do grupo que consiste em dextran, poli(n-vinil piurrolidona), polietileno glicóis, homopolímeros de propileno glicol, copolímeros de óxido de polipropileno/óxido de etileno, alcoóis polióis e polivinílicos polioxetilado.

#### **INDICAÇÕES**

[00170] Em um aspecto, a presente divulgação fornece métodos para tratar um sujeito. O método pode, por exemplo, ter um efeito geralmente salubre no sujeito, por exemplo, pode aumentar a longevidade esperada do sujeito. De maneira alternativa, o método pode, por exemplo, tratar, prevenir, curar, aliviar ou atenuar (“tratar”) uma doença, disfunção, condição ou enfermidade (“uma condição”). Entre as condições a serem tratadas estão condições caracterizadas por expressão ou atividade inadequada de PD-L1. Em algumas dessas condições, a expressão ou nível de atividade é muito alto, e o tratamento compreende administrar um antagonista de PD-L1 conforme descrito no presente pedido. As disfunções ou condições são relacionadas ao câncer. Em particular, os cânceres incluem, mas não se limitam a, carcinoma de pulmão, ovário e de cólon e vários mielomas.

[00171] Condições médicas específicas e doenças que são tratáveis ou evitáveis com as proteínas de ligação ao antígeno dessa divulgação incluem vários cânceres.

**MÉTODOS TERAPÊUTICOS E ADMINISTRAÇÃO DE PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO**  
**AO ANTÍGENO**

[00172] Certos métodos fornecidos no presente pedido compreendem administrar uma proteína de ligação ao antígeno que se liga a PD-L1 para um sujeito, reduzindo, assim, uma resposta biológica induzida por PD-L1 que desempenha um papel em uma condição específica. Em realizações específicas, os métodos da invenção envolvem colocar o PD-L1 endógeno em contato com uma proteína de ligação ao antígeno que se liga a PD-L1, por exemplo, através de administração a um sujeito ou em um procedimento *ex vivo*.

[00173] O termo “tratamento” engloba alívio ou prevenção de pelo menos um sintoma ou outro aspecto de uma disfunção ou redução da gravidade da doença, e similares. Uma proteína de ligação ao antígeno não necessita efetuar uma cura completa, ou erradicar todo o sintoma ou manifestação de uma doença, para constituir um agente terapêutico viável. Como é reconhecido no campo pertinente, as drogas empregadas como agentes terapêuticos podem reduzir a severidade de um determinado estado de doença, mas não precisa abolir todas as manifestações da doença para serem consideradas como agentes terapêuticos úteis. De maneira similar, um tratamento profilaticamente administrado não necessita ser completamente efetivo em prevenir o princípio de uma condição, a fim de constituir um agente profilático viável. Simplesmente reduzindo o impacto de uma doença (por exemplo, reduzindo o número ou severidade de seus sintomas, ou aumentando a efetividade de outro tratamento, ou produzindo outro efeito benéfico), ou reduzindo a probabilidade de que a doença irá ocorrer ou piorar em um sujeito, é suficiente. Uma realização da invenção é direcionada a um método que compreende administrar a um paciente um antagonista de PD-L1 em uma quantidade e por um tempo suficiente para induzir um aprimoramento sustentado sobre o nível basal de um indicador que reflete a severidade da disfunção específica.

[00174] Como é entendido no campo pertinente, composições farmacêuticas que compreendem os anticorpos e fragmentos dos mesmos da divulgação são administrados a um sujeito de uma forma apropriada para a indicação. Composições farmacêuticas podem ser administradas por qualquer técnica adequada, incluindo, mas não se limitando a, parenteralmente, topicamente ou por inalação. Se injetada, a composição farmacêutica pode ser administrada, por exemplo, por via intra-articular, rota intravenosa, intramuscular, intralesional, intraperitoneal ou subcutânea, por injeção em bolus ou infusão contínua. Administração localizada, por exemplo, em um local da doença ou lesão é contemplada, como são distribuição transdérmica e liberação sustentada de implantes. Distribuição por inalação inclui, por exemplo, inalação nasal ou oral, uso de um nebulizador, inalação do antagonista em forma de aerossol, e similares. Outras alternativas incluem colírios, preparações orais incluindo pílulas, xaropes, pastilhas ou gomas de mascar, e preparações tópicas, como loções, géis, sprays e pomadas.

[00175] Também é contemplado o uso de proteínas de ligação ao antígeno em procedimentos *ex vivo*. Por exemplo, um sangue do paciente ou outro fluido corporal pode ser colocado em contato com uma proteína de ligação ao antígeno que se liga a PD-L1 *ex vivo*. A proteína de ligação ao antígeno pode estar ligada a uma matriz insolúvel adequada ou material de suporte sólido.

[00176] De forma vantajosa, as proteínas de ligação ao antígeno são administradas sob a forma de uma composição que compreende um ou mais componentes adicionais, como um carreador, excipiente ou diluente fisiologicamente aceitável. Opcionalmente, a composição adicionalmente compreende um ou mais agentes fisiologicamente ativos, por exemplo, uma segunda substância de inibição de inflamação ou imune, uma substância antiangiogênica, uma substância analgésica, etc., exemplos não exclusivos dos quais são fornecidos no presente pedido. Em várias realizações específicas, a

composição compreende um, dois, três, quatro, cinco ou seis agentes fisiologicamente ativos, em adição a uma proteína de ligação ao antígeno que se liga a PD-L1.

### **TERAPIA DE COMBINAÇÃO**

[00177] Em outro aspecto, a presente divulgação fornece um método para tratar um sujeito com uma proteína de ligação ao antígeno que inibe PD-L1 e um ou mais outros tratamentos. Em uma realização, essa terapia de combinação atinge sinergia ou um efeito aditivo, por exemplo, por atacar múltiplos locais ou alvos moleculares em um tumor. Os tipos de terapias de combinação que podem ser usadas em ligação com a presente invenção inclui inibir ou ativar (conforme apropriado) múltiplos nós em uma única via relacionada à doença, múltiplas vias em uma célula alvo, e múltiplos tipos de células dentro de um tecido alvo.

[00178] Em outra realização, um método para terapia de combinação compreende administrar ao sujeito dois, três, quatro, cinco, seis ou mais dos agonistas ou antagonistas de PD-L1 descritos no presente pedido. Em outra realização, o método compreende administrar ao sujeito dois ou mais tratamentos que juntos inibem ou ativam (diretamente ou indiretamente) transdução de sinal mediada por PD-L1. Exemplos desses métodos incluem usar combinações de duas ou mais proteínas de ligação ao antígeno que inibem PD-L1, de uma proteína de ligação ao antígeno que inibe PD-L1 e um ou mais outros componentes terapêuticos que têm propriedades anticâncer (por exemplo, agentes citotóxicos e/ou imunomoduladores), ou de uma proteína de ligação de antígeno que inibe PD-L1 e um ou mais outros tratamentos (por exemplo, cirurgia ou radiação). Além disso, um ou mais anticorpos anti-PD-L1 ou derivados de anticorpos podem ser usados em combinação com uma ou mais moléculas ou outros tratamentos, em que a outra molécula(s) e/ou tratamento(s) não liga diretamente ou afeta PD-L1, mas que a combinação é efetiva para tratar ou



prevenir a condição a ser tratada. Em uma realização, uma ou mais das moléculas e/ou tratamentos, trata ou previne uma condição que é causado por uma ou mais das outras moléculas ou tratamentos no curso da terapia, por exemplo, náusea, fadiga, alopecia, caquexia, insônia, etc. Em todos os casos em que uma combinação de moléculas e/ou outros tratamentos são usados, a molécula(s) e/ou tratamento(s) individual(ais) podem ser administrados em qualquer ordem, ao longo de qualquer período de tempo, que é efetivo, por exemplo, simultaneamente, consecutivamente ou alternativamente. Em uma realização, o método para tratar compreende completar um primeiro curso de tratamento com uma molécula ou outro tratamento antes de iniciar um segundo curso de tratamento. O espaço de tempo entre o final do primeiro curso de tratamento e início do segundo curso de tratamento pode ser de qualquer espaço de tempo que permite o curso total de terapia ser efetivo, por exemplo, segundos, minutos, horas, dias, semanas, meses ou mesmo anos.

[00179] Em outra realização, o método compreende administrar um ou mais antagonistas de PD-L1 descritos no presente pedido e um ou mais outros tratamentos (por exemplo, um tratamento terapêutico ou paliativo). Quando um método compreende administrar mais de um tratamento a um sujeito, entende-se que a ordem, momento, número, concentração e volume das administrações é limitado somente pelos requisitos médicos e limitações do tratamento, isto é, dois tratamentos podem ser administrados ao sujeito, por exemplo, simultaneamente, consecutivamente, alternativamente ou de acordo com qualquer outro regime.

### **EXEMPLO 1**

[00180] Esse exemplo fornece uma caracterização dos anticorpos anti-PD-L1 divulgados que se ligam a PD-L1 humano expresso sobre linfócitos humanos. As células mononucleares do sangue periférico foram ativadas pela cultura com anti-CD3 por três dias para promover a expressão do PD-L1. A

ligação foi avaliada adicionando-se diluições em série do anticorpo aos linfócitos ativados. Após a lavagem, a ligação foi detectada por coloração com ficoeritrina marcada com reagente Ig anti-humano seguido pela análise com o uso de uma FACS Aria (Becton Dickinson, San Jose, CA). Na medida em que o reagente Ig anti-humano reage com a imunoglobulina sobre os linfócitos B, as células foram co-coradas com um reagente CD19 APC-Cy5 anti-humano. Os dados foram obtidos por aprisionamento nos linfócitos CD19 negativos e os resultados são mostrados na Figura 1. Tanto os anticorpos H6 como H10 mostram atividade de ligação potente com um  $EC_{50}$  na faixa de 100 pM.

### **EXEMPLO 2**

[00181] Esse exemplo fornece os resultados a partir da ligação de anticorpos anti-PD-L1 divulgados a linfócitos humanos. Os anticorpos anti-PD-L1 foram analisados para ligação aos linfócitos não ativados. As células mononucleares do sangue periférico foram incubadas com anticorpos anti-PD-L1 (1  $\mu$ g/mL) seguido por lavagem. A ligação do anticorpo anti-PD-L1 foi detectada pela coloração com uma ficoeritrina conjugada e reagente Ig humano. Para identificar as populações coradas, as células foram co-coradas com um reagente anti-CD3 FITC ou anti-CD56 APC Na medida em que o reagente Ig anti-humano reage com a imunoglobulina sobre os linfócitos B, as células também foram coradas com um reagente CD19 APC-Cy5 anti-humano. Os dados na Figura 2 foram derivados de linfócitos negativos CD19, após a análise com o uso de um FACSaria (Becton Dickinson, As Jose, CA). Os resultados mostraram que as células NK positivas CD56, mas não CD3+ células T reagem com os anticorpos ant-PD-L1.

### **EXEMPLO 3**

[00182] Esse exemplo fornece os resultados a partir do efeito dos anticorpos anti-PD-L1 divulgados sobre a proliferação de linfócitos. Os anticorpos anti-PD-L1 foram ensaiados por sua capacidade de modular a

resposta dos linfócitos à estimulação. Os anticorpos H1, H6 e H10 anti-PD-L1 foram adicionados em 10 µg/mL nas culturas de células mononucleares do sangue periférico marcadas com carboxifluoresceína corante fluorescente (CFSE) e estimuladas com anti-CD3 (1ng/mL). Após três dias de cultura, as células foram ensaiadas para atividade proliferativa por citometria de fluxo, com o uso de um FACS Aria (Becton Dickinson, San Jose, CA). Os resultados, mostrados na Figura 3, mostram que os anticorpos anti-PD-L1 inibiram a proliferação de linfócitos.

#### **EXEMPLO 4**

[00183] Esse exemplo fornece os resultados a partir do efeito das células NK sobre os anticorpos anti-PD-L1 divulgados sobre inibição mediada da proliferação. Com os anticorpos anti-PD-L1 mostrando uma ligação preferencial com células NK, a significância desta na inibição da proliferação foi testada. Através da separação celular com o uso de um FACS Ária (Becton Dickinson, Dan Jose, CA), a população purificada de CD4+, CD8+, CD56+ (NK) e de monócitos foi obtida. Como cultura de base,  $1,5 \times 10^5$  de células CD4+ e  $3 \times 10^4$  monócitos foram estimuladas com anti-CD3 (1 ng/mL), com ou sem anticorpo H10 anti-PD-L1 (10 µg/mL). Em culturas separadas, ou células CD8+ ou células NK (ambas em  $3 \times 10^4$ ) foram adicionadas à esta cultura de base. Após três dias de cultura, as células foram coradas para a expressão de CD25 como uma medida da ativação dos linfócitos, conforme medidos pela citometria de fluxo. Os resultados mostrados na Figura 4 foram comparados aqueles obtidos com o uso de PBMC inteiras, não fracionadas ( $1,5 \times 10^5$ ). O anticorpo anti-PD-L1 inibiu a ativação dos linfócitos nas culturas contendo a PBMC inteira e aquelas onde as células NK foram adicionadas, mas não na ausência de células NK.

#### **EXEMPLO 5**

[00184] Esse exemplo fornece uma demonstração de um efeito do anti-PD-L1 sobre a ativação de células NK. Os anticorpos anti-PD-L1

divulgados foram ensaiados por sua capacidade de promover a ativação dos linfócitos. As células mononucleares do sangue periférico ou as populações purificadas de subconjuntos de linfócitos isolados por separação celular foram cultivadas com IL-2 (100 U/mL) na presença ou ausência de anticorpos anti-PD-L1 adicionados (10 µg/mL). Após cinco dias de cultura, as células foram coradas para a expressão de CD25 como uma medida da ativação celular e analisados por citometria de fluxo. Os resultados mostrados na Figura 5 revelam que o H6 e H10 aprimoram a ativação celular e que a população de linfócito responsivo é a célula NK.

#### **EXEMPLO 6**

[00185] Esse exemplo mostra uma demonstração de um efeito dos anticorpos anti-PD-L1 divulgados sobre a progressão da doença em um modelo murino de esclerose múltipla (MS). Os anticorpos anti-PD-L1 foram ensaiados por sua capacidade de modular o curso da doença em camundongos induzidos a desenvolverem encefalite autoimune experimental (EAE) como modelo de MS. A doença foi induzida em camundongos C57Bl/6 após a injeção de peptídeo de glicoproteína oligodendrócita da mielina (MOG) e toxina pertússis. Assim que os sintomas da doença desenvolveram, os camundongos foram tratados a cada segundo dia com uma injeção intraperitoneal de anticorpo anti-PD-L1 (0,1mg). Os resultados mostrados na Figura 6, mostram que tanto os anticorpos H6 e H10 anti-PD-L1 impactaram o curso do desenvolvimento da doença com H6 reduzindo consideravelmente a gravidade da doença.

#### **EXEMPLO 7**

[00186] Esse exemplo fornece uma caracterização do anticorpo G12 anti-Pd-L1 divulgado, rhPD-L1 foi imobilizado sobre um chip sensor CM5 com o uso da metodologia padrão de acoplamento NHS/EDC; Todas as medições foram conduzidas em um tampão HBS-EP com uma vazão de 30 µL/min. O anticorpo foi diluído, de forma a obter uma série de concentrações.

Um modelo de ligação 1:1 (Langmuir) foi usado para adequar os dados.

[00187] A Tabela 1 fornece os dados de ligação para o G12.

		<b>G12</b>
<b>Biacore</b>	$k_{on} (M^{-1} s^{-1})$	1,31E+07
	$k_{off} (s^{-1})$	4,90E-04
	$K_d (M)$	3,74E-11

#### **EXEMPLO 8**

[00188] Esse exemplo fornece os resultados a partir de um experimento mostrando que o G12 bloqueia a interação entre rhPD-1 e rhPD-L1. Uma placa ELISA de 96 poços foi coberta com 1 ng/μL PD1/His a 4 °C durante a noite, então bloqueada com caseína em PBS. 20 μL de IgGs diluídas pré-misturadas 2 vezes em série (iniciou a partir de 20 μg/mL) e 20 μL 0,25 μL/mL de PD-L1/Fc e incubou as misturas 30 min, placa lavada com PBS-Tween (PBST) 3 vezes. Transferidos 25 μL das misturas à placa ELISA e incubado 30 min, com agitação. Lavado 3 vezes com PBST. Adicionado HRP conjugado de cabra anti-humano Fc (1:500 na caseína), usado TMB como substrato e desenvolvido por 30 min. Foi adicionado 2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para parar a reação. Leitura de OD em 450 nm.

**TABELA 2**

		<b>G12</b>
<b>Bloqueio da interação PD-1/PD-L1 (M)</b>	$IC_{50}$	7,288E-11

#### **EXEMPLO 9**

[00189] Esse exemplo ilustra *in vitro* os dados de EC<sub>50</sub> para a ligação do G12 ao PD-L1 humano expresso sobre a superfície das células CHO. Esse exemplo mostra a característica de ligação para o anticorpo, em termos de ligação celular máxima e a concentração na qual a saturação de ligação de 50%

(EC<sub>50</sub>) é alcançada. Neste exemplo, o procedimento é da seguinte forma: 50.000 células CHO-PD-L1 foram aliquotadas nos poços de uma placa v de 96 poços em um Tampão FACS de 100 µL (PBS + 2% FBS). Uma curva de diluição do anticorpo foi feita no Tampão FACS, abrangendo as concentrações mostradas na Figura 7. As células foram diluídas, lavadas 1x com o Tampão FACS e então ressuspensas em 25 µL de solução de anticorpo em triplicata. Após 0,5h de incubação, as células foram lavadas 1x com Tampão FACS e ressuspensas em 50 µL conjugada com PE, anticorpo secundário IgG de cabra anti-humano (específico da cadeia γ) (Southern Biotech Cat nº 2040-09). As células foram ainda incubadas por 0,5h e então lavadas 1x com Tampão FACS. As células foram ressuspensas em 25 µL de Tampão FACS e a intensidade fluorescente média no canal FL2-H foi determinada com o uso do citômetro de fluxo Intellicyt HTFC.

[00190] Resultados: Conforme mostrado na Figura 7 e na Tabela 3, o EC<sub>50</sub> da ligação celular para o anticorpo G12 anti-PD-L1 sobre células de CHO-PD-L1 foi de 1,7E-09M. Os dados foram coletados no citômetro de fluxo Intellic HTFC, processados com o uso do programa de computação FlowJo e analisados e plotados no Graphpad Prism com o uso de ajuste de regressão não linear. Os pontos de dados são mostrados conforme a fluorescência média detectada (MFI) de células marcadas positivamente +/- o Erro Padrão.

**TABELA 3**

		<b>G12</b>
<b>EC<sub>50</sub> da Ligação Celular (M)</b>	CHO-PD-L1	1,71E-09

**EXEMPLO 10**

[00191] Esse exemplo fornece os dados in vitro do IC<sub>50</sub> para o bloqueio da interação entre o PD-1 humano recombinante (PD-1-Fc Chimera; Sino Biologicals) e o PD-L1 humano expresso sobre as células CHO e pelo anticorpo G12 anti-PD-L1. Aqui, as células CHO expressando PD-L1 foram pré-incubadas com G12 antes da adição de proteína quimérica rhPD-1-Fc. Após

incubação e lavagem, a ligação do PD-1 ao PD-L1 expresso na superfície celular foi detectada com o uso de um anticorpo PD-1 marcado com Alexa-Fluor 647 por citometria de fluxo (Intellicyt HTFC; FL-4H). Esse exemplo demonstra que o anticorpo G12 monoclonal anti-PD-L1 foi capaz de inibir eficientemente a ligação de PD-1 ao PD-L1 expresso sobre a superfície de células CHO.

[00192] Resultados: Conforme mostrado na Figura 8 e na Tabela 4, o IC<sub>50</sub> para bloqueio da interação celular PD-1/PD-L1 por G12 é de 1,76E-09 M. Os dados foram coletados no citômetro de fluxo Intellic HTFC, processados com o uso do programa de computação FlowJo e analisados e plotados no Graphpad Prizm com o uso de ajuste de regressão não linear. Os pontos de dados são mostrados conforme a fluorescência média detectada no canal FL-4H +/- o Erro Padrão.

**TABELA 4**

		<b>G12</b>
<b>Inibição de PD/PD-L1</b> <b>Interação de IC<sub>50</sub> (M)</b>	CHO-PD-L1/ rhPD-1-Fc	1,76E-09

**EXEMPLO 11**

[00193] Esse exemplo ilustra *in vitro* os dados de EC<sub>50</sub> para a ligação do G12 ao PD-L1 humano expresso sobre a superfície das células de carcinoma ovariano humano ES-2. Esse exemplo mostra a característica de ligação para o anticorpo, em termos de ligação celular máxima e a concentração na qual a saturação de ligação de 50% (EC<sub>50</sub>) é alcançada. Neste exemplo, o procedimento é da seguinte forma: As células ES-2 foram tratadas com IFN $\gamma$  500IU/mL por 18 horas para aumentar os níveis de PD-L1 acima da expressão basal. Após a indução, 50.000 células ES-2 foram aliquoteadas nos poços de uma placa v de 96 poços em um Tampão FACS de 100  $\mu$ L (PBS + 2% FBS). Uma

curva de diluição do anticorpo foi feita no Tampão FACS, abrangendo as concentrações mostradas na Figura 9. As células foram dilatadas, lavadas 1x com o Tampão FACS e então ressuspensas em 25 µL de solução de anticorpo em triplicata. Após 0,5h de incubação, as células foram lavadas 1x com Tampão FACS e ressuspensas em 50 µL conjugada com PE, anticorpo secundário IgG de cabra anti-humano (específico da cadeia γ) (Southern Biotech Cat nº 2040-09). As células foram ainda incubadas por 0,5h e então lavadas 1x com Tampão FACS. As células foram ressuspensas em 25 µL de Tampão FACS e a intensidade fluorescente média no canal FL2-H foi determinada com o uso do citômetro de fluxo Intellicyt HTFC.

[00194] Resultados: Conforme mostrado na Figura 9 e na Tabela 5, o  $EC_{50}$  da ligação celular para o anticorpo G12 anti-PD-L1 sobre células de carcinoma ovariano ES-2 foi 4,58E-11M. Os dados foram coletados no citômetro de fluxo Intellic HTFC, processados com o uso do programa de computação FlowJo e analisados e plotados no Graphpad Prizm com o uso de ajuste de regressão não linear. Os pontos de dados são mostrados conforme a fluorescência média detectada no canal FL-2H +/- o Erro Padrão. O  $EC_{50}$  da ligação celular para G12 mAbb anti-PD-L1 contra PD-L1 humano expresso em células de câncer ovariano ES2 após o tratamento com 500IU/mL de hIFN $\gamma$  recombinante por 18h é mostrado na Tabela 5.

**TABELA 5**

		<b>G12</b>
<b><math>EC_{50}</math> da Ligação Celular (M)</b>	ES-2	4,58E-11

**EXEMPLO 12**

[00195] Esse exemplo fornece uma reação linfócita mista (MLR) para avaliar o efeito dos anticorpos sobre a atividade de linfócitos nas células



efetoras de linfócitos. A secreção de IL-2 foi medida na presença ou ausência de anticorpo monoclonal humano anti-PD-L1 (Figura 10). A atividade funcional dos anticorpos foi avaliada em uma reação linfócita mista (MLR) alogênica, consistindo em CD4 purificado + linfócitos T e células dendríticas alogênicas. Os anticorpos usados foram o anticorpo G12 divulgado, conforme comparado aos anticorpos 10A5 e 12A4 anteriormente divulgados (Bristol-Myers/Medarex), que foram obtidos através de produção interna a partir das sequências de anticorpos divulgadas anteriormente (pedido de patente US 2009/0055944, cuja divulgação é incorporada ao presente pedido como referência). Para preparar células dendríticas, monócitos, purificados com o uso de um gradiente Percoll descontínuo, foram cultivadas com GM-CSF (1.000U/mL), mais IL-4 (500U/m) por sete dias. As células CD4+ foram preparadas por seleção negativa, com o uso de anticorpos biotinilados reativos com CD8, CD16, CD19 e CD20. A remoção de células reativas foi obtida com o uso de microesferas magnéticas ligando à biotina. Os anticorpos foram adicionados nas concentrações indicadas para poços contendo  $10^5$  células CD4+ marcadas com carboxifluoresceína (CFSE) e  $10^4$  células dendríticas. Após cinco dias de cultura, foram colhidos sobrenadantes para determinação de citocinas.

### **EXEMPLO 13**

[00196] Esse exemplo fornece uma reação linfócita mista (MLR) que foi empregada para demonstrar o efeito do bloqueio da via PD-L1/PD-1 pelos anticorpos anti-PD-L1 listados sobre células efetoras de linfócitos. A ativação de células T foi medida na presença ou ausência de anticorpo monoclonal humano anti-PD-L1 (Figura 12). A atividade funcional dos anticorpos foi avaliada em uma reação linfócita mista (MLR) alogênica, consistindo em CD4 purificado + linfócitos T e células dendríticas alogênicas. Os anticorpos usados foram os anticorpos H6B1L, RSA1, RA3, RC5, SH1E2, SH1E4, SH1B11, e SH1C8 divulgados, conforme comparados aos anticorpos anteriormente divulgados 10A5 (Bristol-Myers/Medarex) e

YW243.55S70 (Roche/Genentech), que foram obtidos através de produção interna a partir das sequências de anticorpos divulgadas anteriormente (pedido de patente US 2009/0055944 e pedido de patente US 2010/0203056, cuja divulgação é incorporada ao presente pedido como referência). Para preparar células dendríticas, monócitos, purificados com o uso de um gradiente Percoll descontínuo, foram cultivadas com GM-CSF (1.000U/mL), mais IL-4 (500U/m) por sete dias. As células CD4+ foram preparadas por seleção negativa, com o uso de anticorpos biotinilados reativos com CD8, CD16, CD19 e CD20. A remoção de células reativas foi obtida com o uso de microesferas magnéticas ligando à biotina. Os anticorpos foram adicionados nas concentrações indicadas para poços contendo  $10^5$  células CD4+ marcadas com carboxifluoresceína (CFSE) e  $10^4$  células dendríticas. Após cinco dias de cultura, as células foram coletadas e coradas para expressão de CD25, como uma medida da ativação celular. A ativação celular foi medida por citometria de fluxo.

[00197] Os resultados para a ativação celular são mostrados na Figura 13 com todos os anticorpos anti-PD-L1 houve um aumento na ativação celular. Na Figura 13, os dados são expressos como uma porcentagem do valor de teste em relação ao obtido na ausência de qualquer anticorpo adicionado. Desta forma, o aumento percentual na ativação celular foi realizado.

#### **EXEMPLO 14**

[00198] A capacidade dos anticorpos anti-PD-L1 para modular a responsividade imune foi avaliada com o uso de uma reação linfócita mista (MLR). Com este ensaio, os efeitos dos anticorpos anti-PD-L1 sobre a ativação celular e a produção de IL-2 foram medidos. A MLR foi realizada cultivando  $10^5$  células CD4+ humanas purificadas de um doador com  $10^4$  células dendríticas derivadas de monócitos preparadas de outro doador. Para preparar células dendríticas, monócitos, purificados foram cultivados com GM-CSF (1.000 U/m) e IL-4 (500 U/mL) por sete dias. Anticorpos Anti-PD-L1 ou de controle foram adicionados às culturas MLR alogênicas em 10 µg/mL, a menos que especificado de outra forma. Foram colocadas

placas em paralelo para permitir a coleta de sobrenadantes no dia 3, e no dia 5 para medir o IL-2 com o uso de um kit ELISA comercial (Biolegend). Os anticorpos usados foram os anticorpos H6B1L, RSA1, RA3, RC5, SH1E2, SH1E4, SH1B11, e SH1C8 divulgados, conforme comparados aos anticorpos anteriormente divulgados 10A5 (Bristol-Myers/Medarex) e YW243.55S70 (Roche/Genentech), que foram obtidos através de produção interna a partir das sequências de anticorpos divulgadas anteriormente (pedido de patente US 2009/0055944 e pedido de patente US 2010/0203056, cuja divulgação é incorporada ao presente pedido como referência).

[00199] A produção de IL-2 foi aprimorada pela adição de anticorpos anti-PD-L1.

#### **EXEMPLO 15**

[00200] Esse exemplo fornece uma reação linfócita mista (MLR) que foi empregada para demonstrar o efeito do bloqueio da via PD-L1/PD-1 pelos anticorpos anti-PD-L1 listados sobre células efetoras de linfócitos. A secreção de IFN- $\gamma$  foi medida na presença ou ausência de anticorpo monoclonal humano anti-PD-L1 (Figura 11). A atividade funcional dos anticorpos foi avaliada em uma reação linfócita mista (MLR) alogênica, consistindo em CD4 purificado + linfócitos T e células dendríticas alogênicas. Os anticorpos usados foram os anticorpos H6B1L, RSA1, RA3, RC5, SH1E2, SH1E4, SH1B11, e SH1C8 divulgados, conforme comparados aos anticorpos anteriormente divulgados 10A5 (Bristol-Myers/Medarex) e YW243.55S70 (Roche/Genentech), que foram obtidos através de produção interna a partir das sequências de anticorpos divulgadas anteriormente (pedido de patente US 2009/0055944 e pedido de patente US 2010/0203056, cuja divulgação é incorporada ao presente pedido como referência).

[00201] Para preparar células dendríticas, monócitos, purificados com o uso de um gradiente Percoll descontínuo, foram cultivadas com GM-CSF (1.000U/mL), mais IL-4 (500U/mL) por sete dias. As células CD4<sup>+</sup> foram

preparadas por seleção negativa, com o uso de anticorpos biotinilados reativos com CD8, CD16, CD19 e CD20. A remoção de células reativas foi obtida com o uso de microesferas magnéticas ligando à biotina. Os anticorpos foram adicionados nas concentrações indicadas para poços contendo  $10^5$  células CD4+ marcadas com carboxifluoresceína (CFSE) e  $10^4$  células dendríticas. Após cinco dias de cultura, foram colhidos sobrenadantes para determinação de citocinas.

[00202] A produção de IFN- $\gamma$  foi aprimorada pela adição de anticorpos anti-PD-L1.

#### **LISTA DE SEQUÊNCIAS**

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG	DIVMTQTPYSVSASVGDRVITICRASQ
	TFNTYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPLF	EVSRRVAVYQQKPGQAPKSLIYASSR
E6	GKADYAQKFQDRVITITADESTSTAYMEL	LQSGVPSRFTASGSGDTFTLVISLQPD
	SSLRSEDVAVYYCARDKGREELGGNYYY	EDFATYYCQQYSRFLTFGGGTKVEIK
	AVDVWGPQTITVTVSS SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2
	QVQLQQLGPGLVKPSQTLSTCAISGDS	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS
	VSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYY	DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMVYD
E7	RSKWYTNIAVSMRSRITINPDTSKNQFS	VSKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS
	LQLNSVTPEDTAVYFCAGGNSSSHDDY	GLQTEDEADYYCSSYTSSNTRVFGTG
	WGQGTITVTVSS SEQ ID NO: 3	TKLTVL SEQ ID NO: 4
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYT	DIVMTQSPSTLSASVGDRVITICRASQ
	FTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYN	SFTTYLAWYQQKPGKAPKLLIYQTSNL
E9	GNTNYAQKLQGRVTMTDTSTSTAYMEL	ESGVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPD
	RSLRSDDTAVYYCARDLFTIFWEGGAF	DFATYYCQQYSRYWWSFGQGTRLEIK
	DIWGQGTMTVTVSS SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
	EVQLVQSGAEVKKPGASLVSKASGYT	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQ
	FNSYDINWVRQAPGQGLEWMGWINPNS	SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
E11	GGTNYAQKFQGRVTMTDRDTSTSTVYME	QSGVPSRFGSGSGDTFTLTISLQPE
	LSSLTSEDVAVYYCARDLFPFIYGNYYG	DFATYYCQQSSSTPLTFGGGTKVEIK
	MDIWGQGTTITVTVSS SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 8

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	QAVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTS
	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD	SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMY
F1	GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ	DVRTRPSGVSDRFSGSKSGNTASLSI
	MNSLRTEDTAVYYCARGWLD RDIDYWG	SGLQAEDEADYYCSSHSSSTTVIFGG
	QGT LVT VSS SEQ ID NO: 9	GTKLTVL SEQ ID NO: 10
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYT	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ
	FTGYMHWVRQAPGQGLEWM GWINPN	SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
F4	SDNTGSAQKFQGRVFM TKTSLNTAYM	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPE
	ELSGLRSEDTAIYYCARER SSGYFDFWG	DFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK
	QGT LVT VSS SEQ ID NO: 11	SEQ ID NO: 12
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	QAVLTQPPSVSAAPGQRTISCSGSN
	TFSSYWMSWVRQAPGKGLEW VANIKQD	SNIADTYVSWYQQLPGTAPRLLIYDND
F7	GSEKYYVDSVKGRFTISR D NAKNSLYLQ	QRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ
	MNSLRAEDTAVYYCAREGEHDAFDIWG	TGDEADYYCGTWDSSLSGVFGTGTK
	QGT MVT VSS SEQ ID NO: 13	VTVL SEQ ID NO: 14
	QVQLVQSGGGVVQPGRSPRLSCAASGF	QSVLTQPASVSGSPGQSVTISCTGTS
	TFNTYGMHWVRQAPGKGLEW VAVISDG	SDVGGFNSVSWYQQHPGKAPKLMY
F8	GNNKKYADSVKGRFTISR D NAKNSLYLQ	DVSKRPSEISDRFSGSKSGNTASLTIS
	MNSLRAEDTALYYCAKDIGESYYYYMDV	GLQPEDEADYYCSSYTSSSTLVFGGG
	WGKGTTVT VSS SEQ ID NO: 15	TKLTVL SEQ ID NO: 16
	QVQLQQSGPGLVKPSQSLSLTCAISGDS	SYVLTQPPSVSVSPGQTASISCSGYKL
	LSSNSAAWNWIRQSPSGGLEWLGRTYY	ENKYVSWYQQRAGQSPVLVIYQDNKR
F11	RSKWYNEYVESLKS RITINSDISRNQFSL	PSGIPERFSGSNSGNTASLTITGLQPE
	HLNSVTPEDTAVYYCASGTGARGMDVW	DEADYYCSAWDSSLRAWVFGGGTQL
	GQGTTVT VSS SEQ ID NO: 17	TVL SEQ ID NO: 18
	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCAISGDS	QPVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDEL
	VSENSAAWNWIRQSPSGGLEWLGRTYY	GNKYVYWYQQKPGRSPVLVIYQDSKR
G4	RSKWYNEYVESLKS RITINSDISRNQFSL	PSGFARFSGANS GNTATLTISGTQA
	HLNSVTPEDTAVYYCASGTGARGMDVW	MDEADYFCQAWDSSTAWVFGGGTKL
	GQGTTVT VSS SEQ ID NO: 19	TVL SEQ ID NO: 20
G9	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYT	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ
	FTGYMHWVRQAPGQGLEWM GWINPN	SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
	SDNTGSAQKFQGRVFMKTTSLNTAYM	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
	ELSGLRSEDTAIYYCARERSSGYFDFWG	DFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK
	QGTLLTVSS SEQ ID NO: 21	SEQ ID NO: 22
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGG	LPVLTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSS
	TFSRYGVHWVRQAPGQGLEWMGRLIPI	DVGGHNYVSWYQQHPGKAPKLLMIYE
G11	VSMTNYAQKFQDRVSITTDKSTGTAYME	VNKRPSGVPDRFSGSKSDYTASLTISG
	LRLTSEDALYYCASVGQQLPWVFFAW	LQPDDEADYFCSSYTATTTGVVFGTG
	GQGTLLTVSS SEQ ID NO: 23	TKVTVL SEQ ID NO: 24
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYT	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ
	FTGYMHVWRQAPGQGLEWMGWINPN	SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
G12	SDNTGSAQKFQGRVFMKTTSLNTAYM	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
	ELSGLRSEDTAIYYCARERSSGYFDFWG	DFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK
	QGTLLTVSS SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 26
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGN	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ
	TFTNYYMHVWRQAPGQGLEWMGIMNP	SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
H1	SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDKSTSTVY	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
	MELSSLTSEDVAVYYCARDLPHIYGNY	DFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
	GMDIWGQGTTTVTVSS SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 28
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGG	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGST
	TFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG	SNINYSVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN
H3	TASYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSS	KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ
	LRSEDTAVYYCAREGPEYCSGGTCYSA	TGDEADYYCGTWDNRLSSVVFSGGT
	DAFDIWGQGTMTTVTVSS SEQ ID NO: 29	KVTVL SEQ ID NO: 30
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGG	QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS
	TFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGRIIPILG	SNIGNSHVSWFQQLPGTAPKLLIYDND
H4	IANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSS	KRPSGIADRFSGSKSGTSATLGITGLQ
	LRSEDTAVYYCARSESGSYSHDYWGQG	TGDEADYYCGTWDSSLASGVFSGGT
	TTTVTVSS SEQ ID NO: 31	KLTVL SEQ ID NO: 32
	QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCASGYT	QAVVTQPPSASGTPGQRTISCSGSS
	FTSYIHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGG	SNVGVNHVFWYQHLPGMAPKLLIHRT
H5	STTYAQKFQGRVSMTRDTSTRTVYMELS	NQWPSGVPDRFSGSKSGTSATLGITG
	GLISDDTAIYYCARDDDFYSGYPGDYWG	LQTGDEADYYCGTWDSSLASVFGGG

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
	QGTLTVSS SEQ ID NO: 33	TKLTVL SEQ ID NO: 34
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGG	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGNI
	TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG	GRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDR
H6	TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS	PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG
	SLRSED TAVYYCARGNIVATITPLDYWGQ	DEADYYCQVWDSSSDHRIFGGGKLT
	GTLTVSS SEQ ID NO: 35	VL SEQ ID NO: 36
	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGF	EIVLTQSPSSLSASIGDRVTLTCRASQS
	TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISS	IRRFLNWWYQQKPGKAPELLIYTASSLQ
H10	SSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQM	SGVPSRFSGSGSGTDFLTINS LQPED
	NSLRDEDTAVYYCARGDYYYGMDVWG	FATYYCQQSYAVSPYTFGQGTKVEIR
	QGTTVTSS SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 38
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGG	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS
	TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG	SNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN
H12	TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS	KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ
	SLRSED TAVYYCARGDFWGSYRTYYYY	TGDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGT
	YGMDVWGQGTMTVSS SEQ ID NO: 39	KLTVL SEQ ID NO: 40
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGY	ALTQPASVSGSLGQSITISCTGSSSDV
PDL-	TFTSNAIGWVRQAPGQGLEWMGWISAY	GGYKYVSWYQQHPGKAPKLMYDVIN
D2	NGNTNYAQN LQGRVTMTTDTSTSTAYM	RPSGVSSRFSGSKSANTASLTISGLQA
	ELRSLRSDDTAVFYCARKGTGLHFDYW	EDEADYYCFSYSSRSTRIFGSGTKVTV
	GQGT LTVSS SEQ ID NO: 41	L SEQ ID NO: 42
	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDS	QTVVTQPPSVSKDLGQTATLTCTGNN
PDL-	VSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYY	NNVGNHGAAWLQQHQGHPPKLLSYR
D11	RSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSL	NNNRPSGISERLSASRSGNTASLTITG
	QLNSVTPEDTAVYYCARGAAGRAFDIWG	LQPEDEADYYCSAWDRSLSAWVFGG
	QGTMTVSS SEQ ID NO: 43	GTKLTVL SEQ ID NO: 44

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
PDL-H1	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISS SSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRDEDTAVYYCARGDYYYGMDVWG QGTTVTVSS SEQ ID NO: 45	EIVLTQSPSSLSASIGDRVTLTCRASQS IRRFLNWWYQQKPGKAPELLIYTASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPED FATYYCQQSYAVSPYTFGQGGTKVEIK SEQ ID NO: 46
RB4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF YLGSYWMAWVRQAPGKGLEWVAAIRQD GSETIYVDSVKGRFIISRDNGGNSVTLQM TTLRAGDTAVYYCARAHYFGFDNWGQG TLVTVSS SEQ ID NO: 47	QSVLTQPASVSGSPGQSSISVSCTGTS SDVGRYNFVSWYQQHPGKAPKLMVF DVSNRPSGISNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCSSYTTNSTYVFGSG TKVTVL SEQ ID NO: 48
RB11	QMQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYF FRNYYIHWRQAPGQGLEWVGIINPDGG TITYAGKFQGRVSMTRDTSTSTVYMELS SLTSEDVAVYYCARDLFPHIYGNYYGMDI WGQGTTVTVSS SEQ ID NO: 49	QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS SNIANNYVSWYQQLPGTAPKLLIFANN KRPSGIPDRFSGSKSGTSAALDITGLQ TGDEADYYCGTWDSDLRAGVFGGGT KLTVL SEQ ID NO: 50
RC5	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQD GSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNTVSLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDRYYNFPLGMD VWGQGTTVTVSS SEQ ID NO: 51	AIRMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYTTSSL KSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISRLLQPE DFATYYCQQSYSSTWTFGRGTKVEIK SEQ ID NO: 52
RF5	EVQLLESAGAEVKKPGSSVKVSKSSGDT FTNFAINWIRQAPGQGLEWMGRIIPLFGT TNYAQKFQGRVTITADESTSTAFMDLNSL TSEDVAVYYCARTLGGDYYDSRGYYNW GGGTLTVSS SEQ ID NO: 53	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DVGSYNLVSWYQQYPGKAPKLLMIYEV SERPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSG LQAEDEADYYCSSYTDSDNNFRVFGGG TKLTVL SEQ ID NO: 54
RG9	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDS VSSNSVWNWFRQSPSRGLEWLGGRAY YRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQLS LQLNSVTPEDTAVYYCAKGLDVWGQGT TVTVSS SEQ ID NO: 55	EIVMTQSPSSLYASVGDRTITCRASQ SISSYLNWYQQKPGKVPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQP EDFATYYCQQSYTPAWTFGQGGTKLEI K SEQ ID NO: 56
RD1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS



	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
RF1 1	TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFG	SNIGNNYVSWYQQVPGTAPKLLIYDN
	TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS	DKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGL
	SLRSEDVAVYYCARDGIVADFQHWGQG	QTGDEADYYCGTWDSSLNAWVFGGG
	TLVTVSS SEQ ID NO: 57	TKLTVL SEQ ID NO: 58
	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSKASGG	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS
RH1 1	TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFG	SNIENNYVSWYQHLPGTAPKLLIYDDF
	TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS	KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ
	SLRSEDVAVYYCARDGIVADFQHWGQG	TGDEADYYCGTWDSSLNAVVFGGGT
	TLVTVSS SEQ ID NO: 59	KLTVL SEQ ID NO: 60
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG	QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTS
RD9	TFNSYPISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFG	SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMY
	TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS	EVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTV
	SLRSEDVAVYYCAKNHPTATLDYWGQG	SGLQAEDEADYYCSSYAGSNNLGVFG
	TLVTVSS SEQ ID NO: 61	GGTKLTVL SEQ ID NO: 62
	QVQLVQSGGNLVKPGGSLRLSCAASGF	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ
RE1 0	SFSSYDMNWVRQAPGRGLEWVSSISGT	GISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
	GRYEYSPSVKGRFTISRDNANTSLYLQ	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
	MNSLTADDTAVYFCTRGDILT GASAMDV	DFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
	WGQGTTVTVSS SEQ ID NO: 63	SEQ ID NO: 64
	EVQLLES GGNLVKPGGSLRLSCAASGFS	DVVM TQSPSTLSASVGDRVTITCRAS
RA3	FSSYDMNWVRQAPGRGLEWVSSISGTG	QSIGTWLAWYQQKPGKAPNLLIYKAS
	RYEYSPSVKGRFTISRDNANTSLYLQM	SLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ
	NSLTADDTAVYFCTRGDILT GASAMDVW	PDDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEI
	GQGTTVTVSS SEQ ID NO: 65	K SEQ ID NO: 66
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ
RG1	TFSRYGVHWVRQAPGQGLEWMGRLLPI	DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASTL
	VSMTNYAQKFQDRVSITTDKSTGTAYME	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
	LRSLTSEDALYYCASVGQQLPWVFFAW	DFATYYCQQSYSSHWTFGQGKVEIK
	GQGT LTVSS SEQ ID NO: 67	SEQ ID NO: 68
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGSS
	TFSRYGVHWVRQAPGQGLEWMGRLLPI	SNIGAGYGVHWYQHLP GSAPKLLIYG
	VSMTNYAQKFQDRVSITTDKSTGTAYME	NSNRPSGVTDRI SGSKSGTSASLAITG

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
	LRLTSEDALYYCASVGQQLPWVFFAW	LQAEDEAVYYCQSYDSSLSTSVVFGG
	GQGLTVTVSS SEQ ID NO: 69	GTKLTVL SEQ ID NO: 70
	QMQLVQSGGGLIQPGGSLRLSCAASGFT	QAGLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS
	FSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDG	DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIID
RB1	SNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQM	VTKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG
	NSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWGQ	LQAEDEANYC CSSYTSRSTSVLFGGG
	GTLTVTVSS SEQ ID NO: 71	TKLTVL SEQ ID NO: 72
	EVQLVESGGGVLPGRSLRLSCAASGFT	QPVLTPPPSVSEAPRQRTISCSGSS
	FSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDG	SNIGHNAV TWYQQVPGKAPKLLIYYDD
RG7	SNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQM	LLPSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQ
	NSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWGQ	SEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGT
	GTLTVTVSS SEQ ID NO: 73	KLTVL SEQ ID NO: 74
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	QAGLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS
	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD	DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIID
RA6	GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ	VSNRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTIS
	MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG	GLQAEDDADYYCASYTSTSTLG VVFG
	QGLTVTVSS SEQ ID NO: 75	GGTKLTVL SEQ ID NO: 76
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	QPVLTPPASVSGSPGQSITISCTGTSS
	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD	DVGGYNYVSWYQHHPGKAPKLMIFDV
RA8	GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ	NKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGL
	MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG	QAEDEADYYCNSYTTSSTYVVF GGGT
	QGLTVTVSS SEQ ID NO: 77	KLTVL SEQ ID NO: 78
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSS
	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD	SNIGSNTVHWYQQLPGTAPKVL IYTNN
RA9	GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ	QRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGL
	MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG	QSEDEADYYCAAWDGRLQG WVF GG
	QGLTVTVSS SEQ ID NO: 79	GTKLTVL SEQ ID NO: 80
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	QSVVTQPPSVSAAPGQKV TISCSGSN
	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD	SNIANNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDSN
RB5	GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ	KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ
	MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG	TGDEADYYCGSWDSSL SVWMF GGGT
	QGLTVTVSS SEQ ID NO: 81	KLTVL SEQ ID NO: 82

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	LPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSS
	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD	DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYD
RB8	GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ	VTKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISG
	MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG	LQAEDEADYYCSSYTGSSSTLGPVFGG
	QGT LVT VSS SEQ ID NO: 83	GTKLTVL SEQ ID NO: 84
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNS
	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD	SNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDND
RC8	GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ	KRPSGIPDRFSGSKSGTSASLAISELR
	MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG	FEDEADYYCAAWDDTL SGHVFGPGTK
	QGT LVT VSS SEQ ID NO: 85	LTVL SEQ ID NO: 86
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	SYELMQPPSVSVPPGETARITCGGNNI
	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD	GNKNVHWYQQKPGQAPVLVRED SA
RC10	GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ	RPAGIPERFSGSNSGNSATLTISRVEA
	MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG	GDEADYYCQVWDNTSDHVVFGGGTK
	QGT LVT VSS SEQ ID NO: 87	LTVL SEQ ID NO: 88
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	SYELMQPPSVSEVPGQRTISCSGSS
	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD	SNIGNNAVNW FQQLP GKAPKLLVYYD
RD2	GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ	DWVPSGISGRFSASKSGTSASLAISGL
	MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG	QSGDEGDYYCAVWDDRLSGVVF GGG
	QGT LVT VSS SEQ ID NO: 89	TKLTVL SEQ ID NO: 90
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS
	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD	SNIGNNYVSWYQQLPGTAPTLLIYDSN
RE8	GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ	KRPSVIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ
	MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG	TGDEADYYCGTWDDSLNGWVF GGGT
	QGT LVT VSS SEQ ID NO: 91	KLTVL SEQ ID NO: 92
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS
	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD	DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYD
RE9	GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ	VSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS
	MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG	GLQAEDEADYYCSSYRSSTLGPVFGG
	QGT MVT VSS SEQ ID NO: 93	GTKLTVL SEQ ID NO: 94
RG1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	QAGLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTS
2	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD	SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMY

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
RSA 1	GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ	DVSNRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTI
	MNSLRTEdTAVYYCARGWLD RDIDYWG	SGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLVVFG
	QGT LVT VSS SEQ ID NO: 95	GGTKLTVL SEQ ID NO: 96
	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGF	NIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQ
	TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISS	DISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
	SSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQM	QSGVPSRFSGSGSGTDFALTISLQPE
	NSLRDEdTAVYYCARGDYYYGMDVWG	DFATYYCQQADSFFSITFGQGTRLEIK
R2A 7	QGT TVT VSS SEQ ID NO: 97	SEQ ID NO: 98
	QVQLVQSGSEVKKPGASVKVSCRASGY	AIQLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ
	LFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWVSAH	SVGVLAWYQQKPGQSPRLLIYDTSK
	GEFTKYAPSLQDRVMTSDISTTTAYMEL	RATGIPDRFSASGSGTDFTLTISRLEPE
	RSLRSDDAGVYYCARDRGADHFDTWGQ	DFAVYYCHQRHSWPTTFGQGTRLEIK
	GTLVT VSS SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 100
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYT	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQ
R2B 12	FTSYMHWVRQAPGQGLEWMGMINPS	SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
	SATTTYTQKFQGRVSMTRDTSTSTVYME	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
	LSSLTSED TAVYYCARDLFPHIYGNYYG	DFATYYCQQSYSTLTFGGGTKVEIK
	MDIWGQGTTVT VSS SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGG	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS
	TFSSHVISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFG	DVG DYNLVSWYQQHPGKAPKLIIEV
	TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS	NKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGL
R2C 9	SMRSED TAVYYCATSGVVAATHFGYWG	QAEDEADYYCSSYAGYNNLYVFGTGT
	QGT LVT VSS SEQ ID NO: 103	KVTVL SEQ ID NO: 104
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGG	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTS
	TFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPFG	SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLIID
	TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS	VNMRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTIS
	SLRSED TAVYYCARGASGSYFITYVDY	GLQAEDEADYYCSSYAGLYFPLFGGG
	WGQGTLVT VSS SEQ ID NO: 105	TQLTVL SEQ ID NO: 106
R2D 5	EVQLVESGGGLVQPGGPLRLSCAASGFT	DIVMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQ
	LSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKYDG	SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
	SETYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQM	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
	NRLRLED TAVYYCAREVSSAATSPLDRW	DFATYYCQQSHSSRYTFGQGTKLEIK

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
	GRGTLTVSS SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSS
R2F	TFSTRYGVHWVRQAPGQGLEWMGRLIPI	SNIGAGYGVHWYQHLPGSAPKLLIYG
4	VSMTNYAQKFQDRVSITTDKSTGTAYME	NSNRPSGVTDRISGSKSGTSASLAITG
	LRSLTSEDALYYCASVGQQLPWVFFAW	LQAEDEAVYYCQSYDSSLSTSVVFGG
	GQGTLLTVSS SEQ ID NO: 109	GTKLTVL SEQ ID NO: 110
	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGF	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSS
R2A	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD	SNIGSNTVHWYQQLPGTAPKVLITYNN
10	GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGL
	MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG	QSEDEADYYCAAWDGRLLQGWVFGG
	QGTLLTVSS SEQ ID NO: 111	GTQLTVL SEQ ID NO: 112
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	QAGLTQPPSASGTPGQRVTISCFGSS
R2E	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD	SDIGSNTVNWYQQVSGRAPKLLLYTN
2	GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ	GQRPSGVPDRFSGSKSGSSASLAISG
	MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG	LQSEDEADYYCASWDDSLKGYVFGT
	QGTLLTVSS SEQ ID NO: 113	GTKVTVL SEQ ID NO: 114
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS
R3B	TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILG	SNIGNSYVSWYQHLPGTAPKLLIYDNN
8	IANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSS	KRPSGIPDRFSGSKSATSATLGITGLQ
	LRSEDTAVYYCARVGGGAQTPFDYWGQ	TADEADYYCGTWDSSLGVVFGGGTKL
	GTLTVSS SEQ ID NO: 115	TVL SEQ ID NO: 116
	QVQLVQSGSEVKRPGASVRVSKASGYI	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS
R3C	FSQYTIHWVRQAPGERLEWLGWINAVTG	DVGGINVSWYQQHPGKAPKLMIYN
3	NTKYAQKFQGRVTITMDSSASTAFMEMS	VSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS
	SLRSEDAGVYFCARDMVPFGGEIKYGFD	GLQAEDEADYYCSSYTSSSTFVFGTG
	FWGQGTMITVSS SEQ ID NO: 117	TKVTVL SEQ ID NO: 118
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	SYELMQPPSVSVAPGETARITCGGNNI
R3E	TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVALISYD	GSKSVHWYQQKPGQAPILVIYYDSGR
9	GSNKYYADSMKGRFTISRDN SKNTLFLQ	PSGIPERFSGSNSGNTATLTISR AEG
	MNSLRAEDTAVYYCAKTLMPASIMGYFT	DEADYYCHVWDSYTDHVVFVGGGTKL
	HWGQGTLLTVSS SEQ ID NO: 119	TVL SEQ ID NO: 120
R3E	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGY	QPVLTQPPSLSVAPGKTASACGGNNI

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
10	TFTSYMHWRQAPGQGLEWMGIINPS DGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYM ELSSLRSED TAVYYCARGYYGSGIAMDV WGQGT TVTVSS SEQ ID NO: 121 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRPED TAVYYCARDNGDLGFDYWGQG TLVTVSS SEQ ID NO: 123 EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFT VSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGG TIYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNS LRAEDTGVYYCAKGVGSWSIFDYWGQG TLVTVSS SEQ ID NO: 125 EVQLVESGAELKKPGSSMKVSKASGG TFSSYAISWVRQAPGQGLEIGRIIPFGV TYAQKFQGRVTISADKSTSTVYLDLRLSL RSED TAVYYCARDLGGGDGDWGQGTLV TVSS SEQ ID NO: 127 EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYT FTGYMHWRQAPGQGLEWMGRIIPFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSED TAVYFCVTSASDWDWGQGTLV VSS SEQ ID NO: 129 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQD GSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLGAED TAVYYCAKGFYPDHWGQG TLVTVSS SEQ ID NO: 131 EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCEVSGFI FSDYGMHWVRQAPGKGLEWVSSISSSS SYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMN	GSKRVHWYQQKPGQAPVLVIYYESDR PSGIPERFSGTISQNTATLSISRVEAGD EADYYCQVWDRSSAHVVFGGGTKVT VL SEQ ID NO: 122 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SISTYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFATYYCQQSYSTPRTFGPGTKVDIK SEQ ID NO: 124 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIFAGSNL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSLQPE DFATYYCQQSYTPTFGQGTKVEIK SEQ ID NO: 126 QSVVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIEG SKRPSGVSTRFSGSKSGNTASLTISGL QAEDESDYYCSSYTGSAWVFGGGTK LTVL SEQ ID NO: 128 QSVVTQPPSVSATPGQKVTISCSGSD SNIGNNYVSWFLQLPGTAPKLLIHND QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSFDDSLRGYLFGTGT KTVL SEQ ID NO: 130 QAVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGS SNIANNYVSWYQHLPGTAPKLLIYDDN KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ TGDGADYYCGTWDNSLNSDWVFGG GTKL SEQ ID NO: 132 QSVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNI GSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG
R3F 7		
R3F 10		
R4B 10		
R4H 1		
R4A 11		
R3D 2		

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
	SLRAEDTAMYYCARSWN YGRFFDYWDQ	DEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGKLT
	GTLVTVSS SEQ ID NO: 133	VL SEQ ID NO: 134
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT	VIWMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQ
R5B	SSRNWMHWVRLAPGKGLVWVSLIAPDG	TISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
8	SLTTYADSVKGRFTISRDTAKNSVQLLLN	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
	SLRAEDTGLYFCAREAGVSGGLDVWGQ	DFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK
	GTLVTVSS SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 136
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNN
SH1	TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG	SNIANNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN
A1Q	TANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELS	YRPSGIPDRFSGSKSGTSATLDITGLQ
	SLRSED TAVYYCAREGTIYDSSGYSFDY	TGDEADYYCGVWDGSLTTGVFGGGT
	WGQGTLVTVSS SEQ ID NO: 137	KLTVL SEQ ID NO: 138
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQ
SH1	TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIINPSG	GISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASL
B7B(	GSTSYAQKFQGRVSMTRDTSTSTVYME	ESGVPSPRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
K)	LSSLTSED TAVYYCARDLFPHIYGNYYG	DLATYYCQQQLHTFPLTFGGGKVEIK
	MDIWGQGT TTVTVSS SEQ ID NO: 139	SEQ ID NO: 140
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG	QPVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTS
SH1	TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG	SDVGAYNFVSWYRQHPGKAPKLMIE
C1	TANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELS	VNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVS
	SLRSED TAVYYCARLAVPGAFDIWGQGT	GLQAEDEADYYCSSYAGTNSLGIFGT
	MVTVSS SEQ ID NO: 141	GTKLTVL SEQ ID NO: 142
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS
SH1	TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD	SDIGNHYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN
C8	GSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ	QRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQ
	MNSLRAED TAVYYCARGQWLVTLDYW	TGDEADYYCGTWDNSLSPHLLFGGGT
	GQGTLVTVSS SEQ ID NO: 143	KLTVL SEQ ID NO: 144
	EVQLVESGSEVEKPGSSVKVSKASGGT	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS
SH1	FSDSGISWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFA	SNMGNNYVSWYKQVPGTAPKLLIYEN
E10	TPYYAQKFQDRVITADESTSTVYMELS	DKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGL
	GLRSDD TAVFYCARDRGRGHLPWYFDL	QTGDEADYYCGTWDNSLSGFVFASG
	WGRGTLVTVSS SEQ ID NO: 145	TKVTVL SEQ ID NO: 146

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
SH1 E2	EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGT FSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGT ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARAPYYYYYMDVWGQGT TVTVSS SEQ ID NO: 147	QSALTQPASVSGSLGQSVTISCTGSSS DVGSYNLVSWYQQHPGKAPNLMYDV SKRSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSYTGISTVVFGGGTK LTVL SEQ ID NO: 148
SH1 A9	EVQLLESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGT LSRYALSWVRQAPGQGPWEVGAIIPIFG TPHYSKKFQDRVIITVDTSTNTAFMELSS LRFEDTALYFCARGHDEYDISGYHRLDY WGQGTTLTVSS SEQ ID NO: 149	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMYEV SKRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSYGGFNNLLFGGGTK LTVL SEQ ID NO: 150
SH1 B11	QVQLVQSGSELKKPGSSVKVSKASGY SFSGYYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPN SGVTNYVRRFQGRVTMTRDTSLSTAYM ELSGLTADDTAVYYCARDENLWQFGYLD YWQGTTLTVSS SEQ ID NO: 151	DIVMTQSPSSLSASIGDRVITICRASQ RISAYVNWYQQKPGKAPKVLIIYAASSL RSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFATYYCQQTYSPPWTFGQGTKVEIK SEQ ID NO: 152
SH1 E4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG TFSRYGVHWVRQAPGQGLEWMGRLIPI VSMTNYAQKFQDRVSITTDKSTGTAYME LRSLTSEDALYYCASVGQQLPWVFFAW GQGTTLTVSS SEQ ID NO: 153	QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTS SDIGGYDSVSWYQQHPGKAPKLMYD VSKRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCSSYTSSSIFFYVFGT GTKVTVL SEQ ID NO: 154
SH1 B3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD GSNKYYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG QGTLTVSS SEQ ID NO: 155	LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DIGGYDYVSWYQQHPGKAPKLMYDV SKRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSYTSSSTHVFGTGTK LTVL SEQ ID NO: 156
SH1 D1	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD GSNKYYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG QGTLTVSS SEQ ID NO: 157	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYD VSNRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCSSYRSSTLGPVFGG GTKLTVL SEQ ID NO: 158



	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
SH1 D2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRTE DTAVYYCARGWLDRDIDYWG QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 159	QAGLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSS SNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYYDD LLPSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGT KLTVL SEQ ID NO: 160
SH1 D12	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRTE DTAVYYCARGWLDRDIDYWG QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 161	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTS SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYI DVSKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCSSYTSSTTHVFGTG TKVTVL SEQ ID NO: 162
SH1 E1	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRTE DTAVYYCARGWLDRDIDYWG QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 163	QSVVTQPPSVSAAPGQKV TISCSGSS SNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ TGDEADYYCGTW DSSLVWVFGGGT QLTVL SEQ ID NO: 164
SH1 G9	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRTE DTAVYYCARGWLDRDIDYWG QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 165	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGRAPRLMIYD VSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEGDYYCSSYTSGGTLGPVFG GGTKLTVL SEQ ID NO: 166
SH1 A11	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSDYGMHWVRQPPGKGLEWLAVISYD GSYKIHADSVQGRFTISRDN AKNSVFLQ MNSLKTEDTAVYYCTTDRKWLA WHGMD VWQGTTTVTVSS SEQ ID NO: 167	QAGLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSS SNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNN QRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGL QSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGG TKLTVL SEQ ID NO: 168
SH1 C2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGG TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDGIVADFQHWGQG TLTVTVSS SEQ ID NO: 169	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SISNYLNWYQQRPGKAPNLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQTYSTPYTFGQG TKLEIK SEQ ID NO: 170
SH1 G8	EVQLVESGA EVKKPGASVKV SCKASGDT FSRYGITWVRQAPGRGLEWMGNIVPFF	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DVGGYNYVSWYRQHPGKAPKLMYIYD

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
	GATNYAQKFQGRLLTITADKSSYTSYMDL	VSYPSPGVSNRFGSGSKSGNTASLTIS
	SSLRSDDTAVYYCARDHFYGS GG YFDY	GLQAEDEADYYC SSYTDSSTRYVFGT
	WGQGT LVT VSS SEQ ID NO: 171	GTKLTVL SEQ ID NO: 172
	EVQLLESGAEVKKPGASVKV SCKASGYT	QPVLTQPPSASGTPGQRVAISCSGSR
SH1	FNSYDINWVRQAPGQGLEWMGGIIPVFG	SNIEINSVNWYQQLPGTAPKLLIYDNN
H2	TANYAESFQGRVTMTADHSTSTAYMELN	KRPSGIPDRFSGSGSKSGTSATLGITGLQ
	NLRSEDTAVYYCARDRW HYESRPMDVW	TGDEADYYCGSWDSSL SADVFGTGT
	GQGT TTVTVSS SEQ ID NO: 173	KLTVL SEQ ID NO: 174
	EVQLVESGGGLV R PGGSLRLACAASGFS	QSVLTQPPSVSAAPGKKVTISCSGSSS
SH1	FSDYYMTWIRQAPGRGLEW IAYISDSGQ	NIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRNN
B10	TVHYADSVKGRFTISRDN TKNSLFLQVNT	QRPSGVPDRFSGSGSKSGTSASLAISGL
	LRAEDTAVYYCAREDLLGY YLQSWGQG	QSEDEADYYCATWDDSLNGWVFGGG
	TLVT VSS SEQ ID NO: 175	TKLTVL SEQ ID NO: 176
	QVQLQQSGPGLVKPSQ T LSLTCAISGDS	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSS
SH1	VSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYY	SNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYG
B7A(	RSK WYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSL	NNNRHSGVPDRFSGSGSKSGTSASLAIT
L)	QLNSVTPEDTAVYYCARDEPRAVAGSQA	GLQAEDEAEFFCGTWDSRLTTYVFGS
	YYYYGMDVWVGQGT TTVTVSS SEQ ID	GTKLTVL SEQ ID NO: 178
	NO: 177	
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGG	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS
SH1	TFSRYGVHWVRQAPGQGLEWMGR LIPI	SNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN
E6	VSMTNYAQKFQDRVSITTDKSTGTAYME	KRPSGIPDRFSGSGSKSGTSATLGITGLQ
	LRLTSED TALYYCASVGQQLPWVFFAW	TGDEADYYCGTWDSSSL SAVVFGGGT
	GQGT LVT VSS SEQ ID NO: 179	KLTVL SEQ ID NO: 180
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYT	VIWMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQ
SH1	FTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSD	SISSYLNWYQKPGKAPKLLIYEASTL
C11	GSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVHME	ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPE
	LSSLRSEDTAVYYCARDLFPHIYGNYYG	DFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLEIK
	MDIWGQGT TTVTVSS SEQ ID NO: 181	SEQ ID NO: 182

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
SH1 A2	QMLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 183	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS SNIGNNYVSWYQQVPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSNSDTSATLGITGL QTGDEADYYCGTWDSLSAWVFGGG TKLTVL SEQ ID NO: 184
SH1 B1	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISFD GSNKYYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDIDYWG QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 185	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS SNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ TGDEADYYCGTWDSLSAGSVVFGG GTKLTVL SEQ ID NO: 186
R6B 2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG TFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDGIVADFQHWGQG TLTVTVSS SEQ ID NO: 187	QPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTS SDVGGYNFVSWYQQNPGKAPKLMY DVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTV SGLRAEDEADYYCASYAGGRTFVFGG GTKVTVL SEQ ID NO: 188
R6B 7	QMLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG TFNSYPISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAMYYCAKNHPTATLDYWGQG TLTVTVSS SEQ ID NO: 189	QSVLTQSPSSFSASTGDRVITICRASQ GISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISCLQSE DFATYYCQQYYSYPLTFGGGTKVTVL SEQ ID NO: 190
R6B 11	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGF PFRSYDMHWVRQAPGEGLEWVALISSD GSNKYYLDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDLPYSSSWDY YYYGMDVWGQGTITVTVSS SEQ ID NO: 191	LPVLTQPASVSASAGQSIAISCTGISSD IGDYNVSWYQRHPGKAPKLLIYDVSS RPSGVADRFSGSKSGSTASLSISGLQ AEDEADYYCASYTASDNPVFGGGTKL TVL SEQ ID NO: 192
R6D 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF NIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQM NSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY WGQGTITVTVSS SEQ ID NO: 193	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENI GRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG DEADYYCQVWDSSSDHRIFGGGKLT VL SEQ ID NO: 194
R6C	EVQLVESGGGLVKPGGSRKLSCAASGFT	QSVLTQPPSVSAAPGQEVITISCSGSN

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
8	FSNYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGS STIYYADTVKGRFTISRDNANTLFLQMT SLRSEDAMYYCARRGLLLDYWGQGT LTVSS SEQ ID NO: 195 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYT FTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYN	SNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN ERPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ TGDEADYYCGTWDSSL SAGVFVGGGT KLTVL SEQ ID NO: 196 QSVLTQPPSVSAAPGQEV TISCSGSN
R9G	GNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMEL	SNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN
8	RSLRSDDTAVYYCARDLFPTIFWEGGAF DIWGQGTMTVTVSS SEQ ID NO: 197	ERPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ TGDEADYYCGTWDSSL SAGVFVGGGT KLTVL SEQ ID NO: 198
R7D	QVQLVQSGSEVEKPGSSVKVSCASGG TFSDSGISWVRQAPGQGLEWMGGIIPMF ATPYAQAQKFQDRVTITADESTSTVYMELS	QSVLTQPPSVSAAPGQEV TISCSGSN SNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN ERPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ
1	GLRSDDTAVFYCARDRGRGHLPWYFDL WGRGTLTVTVSS SEQ ID NO: 199	TGDEADYYCGTWDSSL SAGVFVGGGT KLTVL SEQ ID NO: 200
R7D	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGG TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFG TANYAQAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS	AIRMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ SISNYLNWYQQRPGKAPNLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPE
2	SLRSED TAVYYCARDGIVADFQHWGQG TLTVTVSS SEQ ID NO: 201 EVQLLES GAEVKKPGSSVKVSCASGGT	DFATYYCQQTYSTPYTFGQGTKLEIK SEQ ID NO: 202 QSVLTQPPSVSAAPGQEV TISCSGSN
R7E	FSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGI ADYAQAQKFQGRVTITADKFTSTAYMELSSL	SNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN ERPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ
7	RSED TAVYYCATVEGWGAVTTFDYWGG GTLTVTVSS SEQ ID NO: 203 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGG	TGDEADYYCGTWDSSL SAGVFVGGGT KLTVL SEQ ID NO: 204 QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSS
R7F	TLSSYAISWVRQVPGHGLEWMGRIISML GVSNYAQN FQGRVTITADKSTSTAYMEL	SNIGAGYDVYWYQHLLGKAPKLLIYGN SNRPSGVSDRFSASKSGTSVSLAITGL
2	RSLTSDDTAVYYCATVTIFDGDYYAMDV WGQGT TVTVSS SEQ ID NO: 205 EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGG	QAEDEADYYCQSYDSSL SGYVFGTGT KLTVL SEQ ID NO: 206 QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS
R7F	TFSSHVISWVRQAPGQGLEWMGIILPSF	DVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIEV
7	GKTNYAQAQKFQGRVTMTGDTSTSTVYME	SKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGL

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
R9H 2	LSSLTSED TAVYYCVREFSGGYFDYWG QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 207 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTSYVIHWVRQAPGQRLEWMGWIHAG NGHTKYAQNFQGRVTITRDT SATTAYVE VSSLGSEDTALYYCAREGSDIGLDLHYW QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 209	QAEDEADYYCNTYTSSGTYVIGTGK VTVL SEQ ID NO: 208 QPVLTPASVSGSPGQSITISCTGTSS DIGRYNYVSWYQQHPGKAPKVMYDV SNRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGGGT KLTVL SEQ ID NO: 210
	EVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCEASGF TFRNFAMHWVRQAPGKGLEWAAVISVD GSREHYADSVKGRFTISRDN SQNTVYLQ MNGLRPEDTA EYYCAREGEGSTWSSFD YWGGTLTVTVSS SEQ ID NO: 211	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS SNIGNNYVSWYQQLPGTAPKILIYDND KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ TGDEADYYCGTWDRSLSGYVFGTGT KVTVL SEQ ID NO: 212
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFSSYAYSWVRQAPGQGLEWMGGIIPSF GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSED TAVYYCARGPIVATITPLDYWG QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 213	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENI GRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG DEADYYCLVWDSSSDHRIFGGGTKLT VL SEQ ID NO: 214
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFSSYAYSWVRQAPGQGLEWMGGIIPF GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSED TAVYYCARGPIVATITPLDYWG QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 215	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENI GRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG DEADYYCQVWDSSSDHRIFGGGTKLT VL SEQ ID NO: 216
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFSSYAYSWVRQAPGQGLEWMGGIIPSF GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSED TAVYYCARGPIVATITPLDYWG QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 217	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENI GRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG DEADYYCQVWDSSSDHRIFGGGTKLT VL SEQ ID NO: 218
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPAF GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSED TAVYYCARGPIVATITPLDYWG QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 219	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENI GRKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG DEADYYCQVWDSSSDHRIFGGGTKLT VL SEQ ID NO: 220

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
H19 C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKTSGN	DIVMTQSPPSL SASVGDRVTITCRASQ
	TFTNYALHWVRQAPGQGLEWMGGMKP	SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYATSSL
	SGGSTSIAQKFQGRVTMTRDKSTSTVYM	QYGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
	ELSSLTSED TAVYYCARDLFP HIFGNYYG	DFATYYCQGSYSTPYTFGQGGTKVEIK
	MDIWGQGTTTVTVSS SEQ ID NO: 221	SEQ ID NO: 222
H11 OD	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKTSGN	DIVMTQSPPSL SASVGDRVTITCRASQ
	TFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGSMQP	SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
	SGGSTSLAQKFQGRVTMTRDKSTSTVY	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
	MELSSLTSED TAVYYCARDLFP HILGNYY	DFATYYCQGSYSTPYTFGQGGTKVEIK
	GMDIWGQGTTTVTVSS SEQ ID NO: 223	SEQ ID NO: 224
H11 F	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKTSGN	DIVMTQSPPSL SASVGDRVTITCRASQ
	TFTNYPMHWRQAPGQGLEWMGSMKP	SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
	SGGSTSLAPKFQGRVTMTRDKSTSTVY	QYGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
	MELSSLTSED TAVYYCARDLFP HIIGNYY	DFATYYCQGSYSTPYTFGQGGTKVEIK
	GMDIWGQGTTTVTVSS SEQ ID NO: 225	SEQ ID NO: 226
H1C 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKTSGN	DIVMTQSPPSL SASVGDRVTITCRASQ
	TFTNYSMHWRQAPGQGLEWMGIMNP	SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
	SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDKSTSTVY	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
	MELSSLTSED TAVYYCARDLFP HIYGNYY	DFATYYCQQSYSTPYTFGQGGTKVEIK
	GMDIWGQGTTTVTVSS SEQ ID NO: 227	SEQ ID NO: 228
GPG 1A2	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYT	DIVMTQSPSSL SASVGDRVTITCRASQ
	FTGYMHWRQAPGQGLEWMGWINPN	SISSFLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
	SDNTGSAQKFQGRVFMKT TSLNTAYM	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
	ELSGLRSED TAIYYCARERSSGYFDFWG	DFATYYCQQSYSTPITFGQGGTKVEIK
	QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 229	SEQ ID NO: 230
GPG G8	QVQLVQSGAEVKKLGASVKV SCKASGY	DIVMTQSPSSL SASVGDRVTITCRATP
	PFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWINP	STSSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
	NGDNTGLAQKFQGRVFMKT TSLNTAY	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
	MELSGLRSED TAIYYCARERSSGYFDFW	DFATYYCQQSYSTPITFGQGGTKLEIK
	GQGT LTVTVSS SEQ ID NO: 231	SEQ ID NO: 232

	<b>Região de domínio variável da cadeia pesada</b>	<b>Região de domínio variável da cadeia leve</b>
GPG G10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGY	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ
	PFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWINP	SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
	LSDTTGSAAQKFQGRVFMKTTSLNTAYM	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
	ELSGLRSEDTAIYYCARERSSGYFDFWG	DFATYYCQQSYSTPITFGQGGTKLEIK
	QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 233	SEQ ID NO: 234
GPG H7	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ
	TFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWINP	SISSFLNWYQQKPGKAPKLLIYLASSL
	LSDNTGSAAQKFQGRVFMKTTSLNTAYM	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
	ELSGLRSEDTAIYYCARERSSGYFDFWG	DFATYYCQQSYSTPITFGQGGTKVEIK
	QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 235	SEQ ID NO: 236
GPG H10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGY	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ
	TFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWINP	SISSFLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
	NSDNTGYAAQKFQGRVFMKTTSLNTAY	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
	MELSGLRSEDTAIYYCARERSSGYFDFW	DFATYYCQQAYSTPITFGQGGTKVEIK
	GQGLTVTVSS SEQ ID NO: 237	SEQ ID NO: 238
GPG H11	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ
	PFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWINP	SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
	LSDSTGSAAQKFQGRVFMKTTSLNTAYM	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
	ELSGLRSEDTAIYYCARERSSGYFDFWG	DFATYYCQQSYSTPITFGQGGTKLEIK
	QGTLTVTVSS SEQ ID NO: 2 SEQ ID NO: 239	SEQ ID NO: 240
GPG H10 P	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGY	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ
	TFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWINP	SISSFLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
	NSDNTGYAAQKFQGRVFMKTTSLNTAY	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
	MELSGLRSEDTAIYYCARERSSGYFDFW	DFATYYCQQPYSTPITFGQGGTKVEIK
	GQGLTVTVSS SEQ ID NO: 241	SEQ ID NO: 242

### **REIVINDICAÇÕES**

1. ANTICORPO RECOMBINANTE ANTI-PD-L1, totalmente humano, caracterizado por compreender um domínio variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; e um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 148, em que o anticorpo é um IgG1.

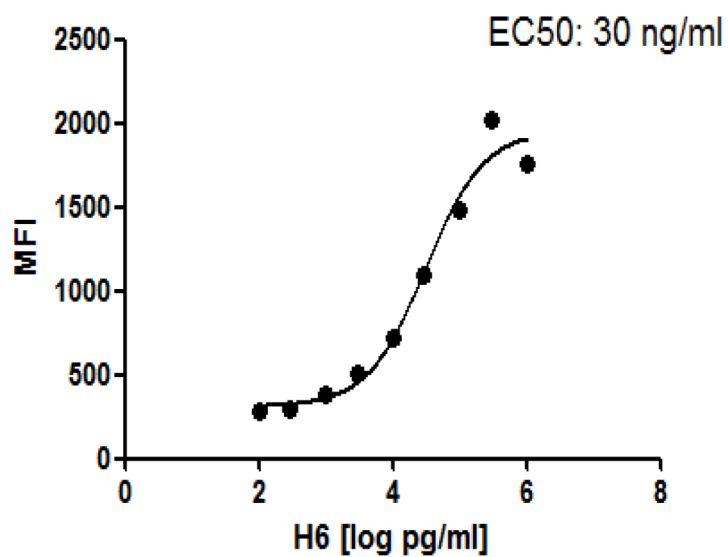
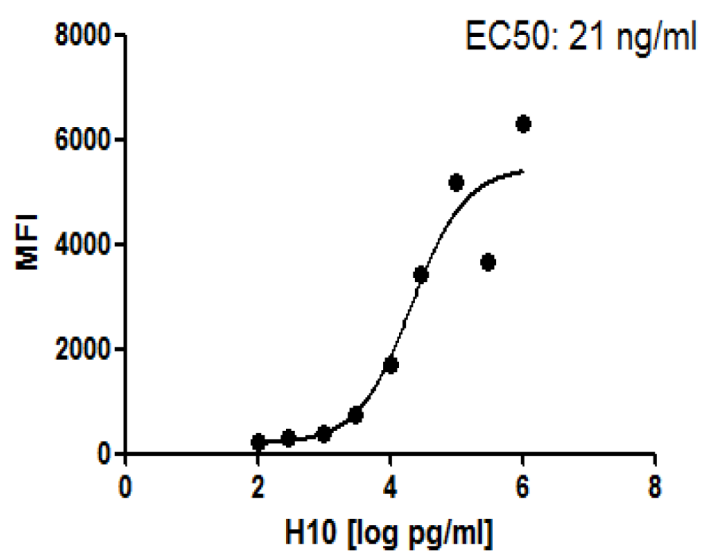
2. ANTICORPO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser um fragmento Fab.

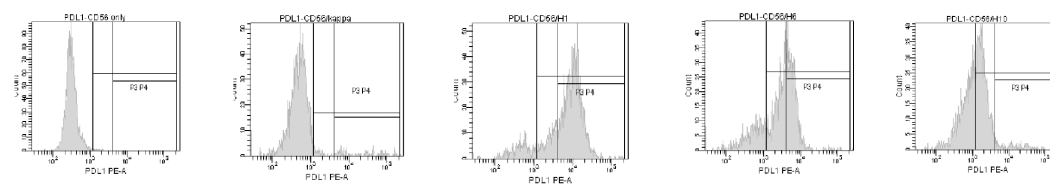
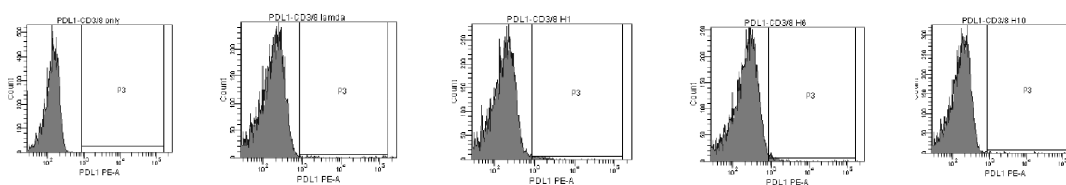
3. ANTICORPO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser um anticorpo anti-PD-L1 humano de cadeia única.

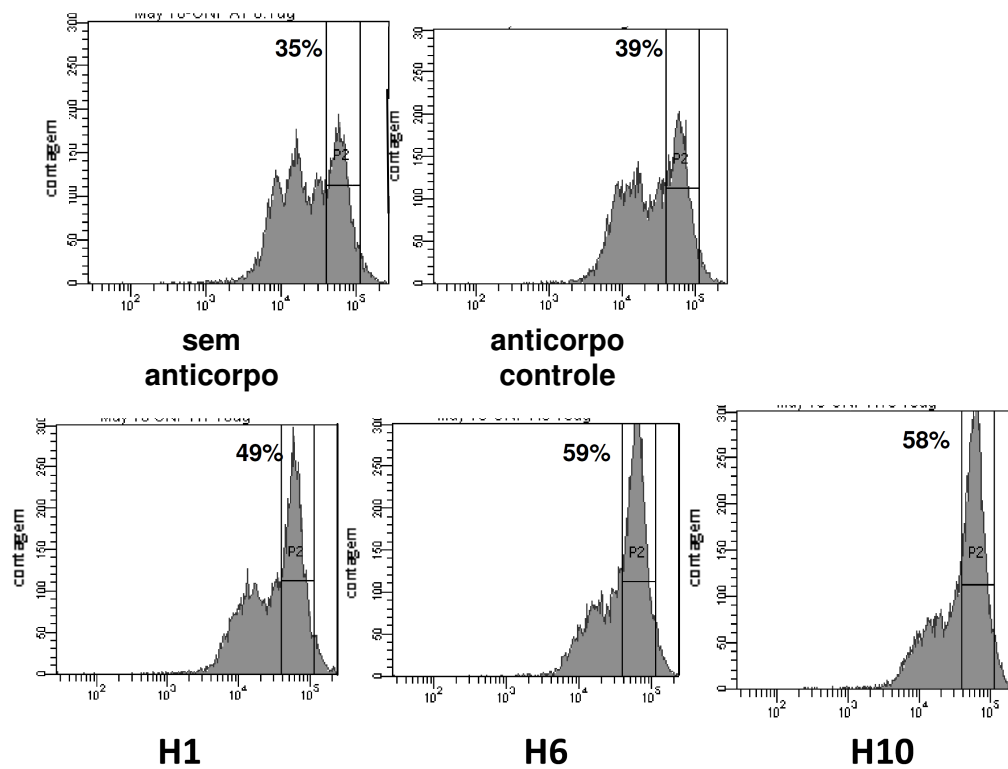
4. USO DE UM ANTICORPO RECOMBINANTE ANTI-PD-L1, totalmente humano, conforme definido na reivindicação 1, caracterizado por ser para a fabricação de um medicamento para tratar um câncer em um sujeito.

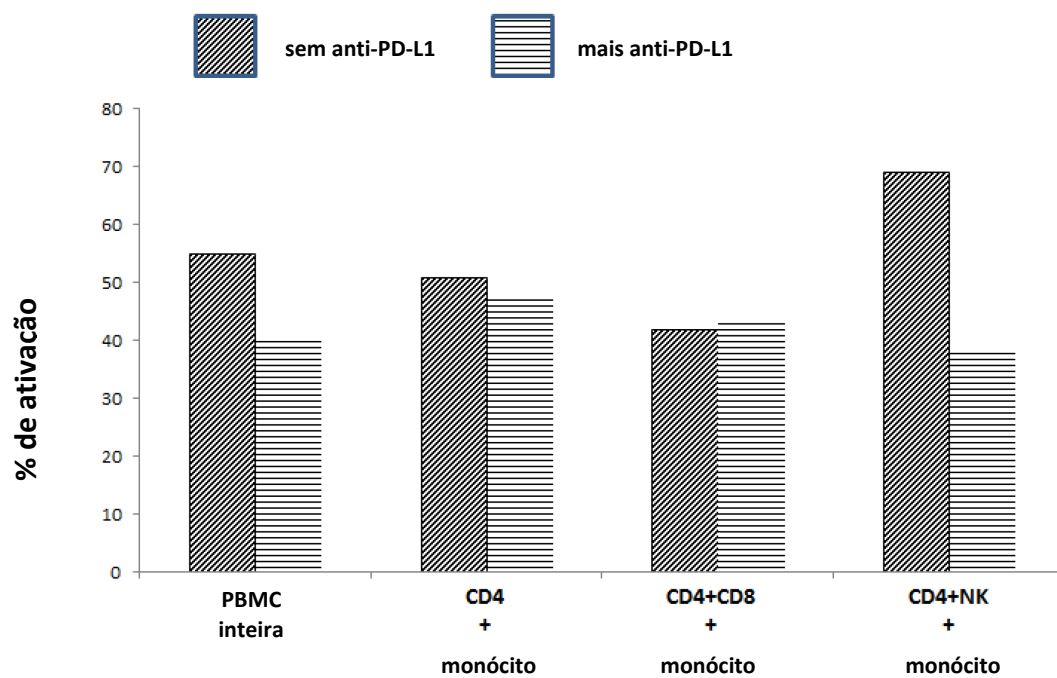
5. USO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo câncer ser selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de ovário, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de pulmão, mieloma, um tumor CNS neuroblástico-derivado, leucemia monocítica, leucemia derivada de células B, leucemia derivada de células T, linfoma derivado de células B, linfoma derivado de células T, câncer de pele, câncer de pulmão de pequenas células, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de cabeça e pescoço, câncer pancreático, câncer de bexiga, câncer de osso, câncer de cartilagem, câncer de fígado, câncer de linfonodo, câncer de tecido nervoso, câncer de músculo esquelético, câncer de medula espinhal, câncer de baço, câncer cerebral, câncer colorretal, câncer de tireoide, câncer de próstata, câncer vaginal, câncer de rim, câncer de timo, câncer de estômago, câncer do trato urogenital, câncer de ureter, câncer de uretra, câncer de útero, câncer de testículos e um tumor derivado de mastócitos.

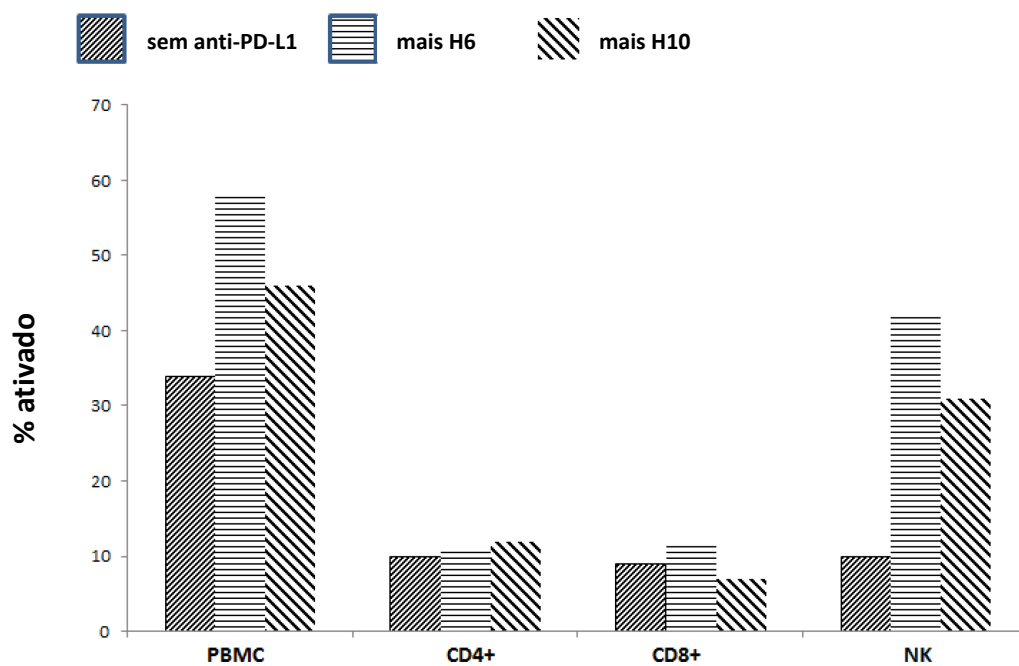


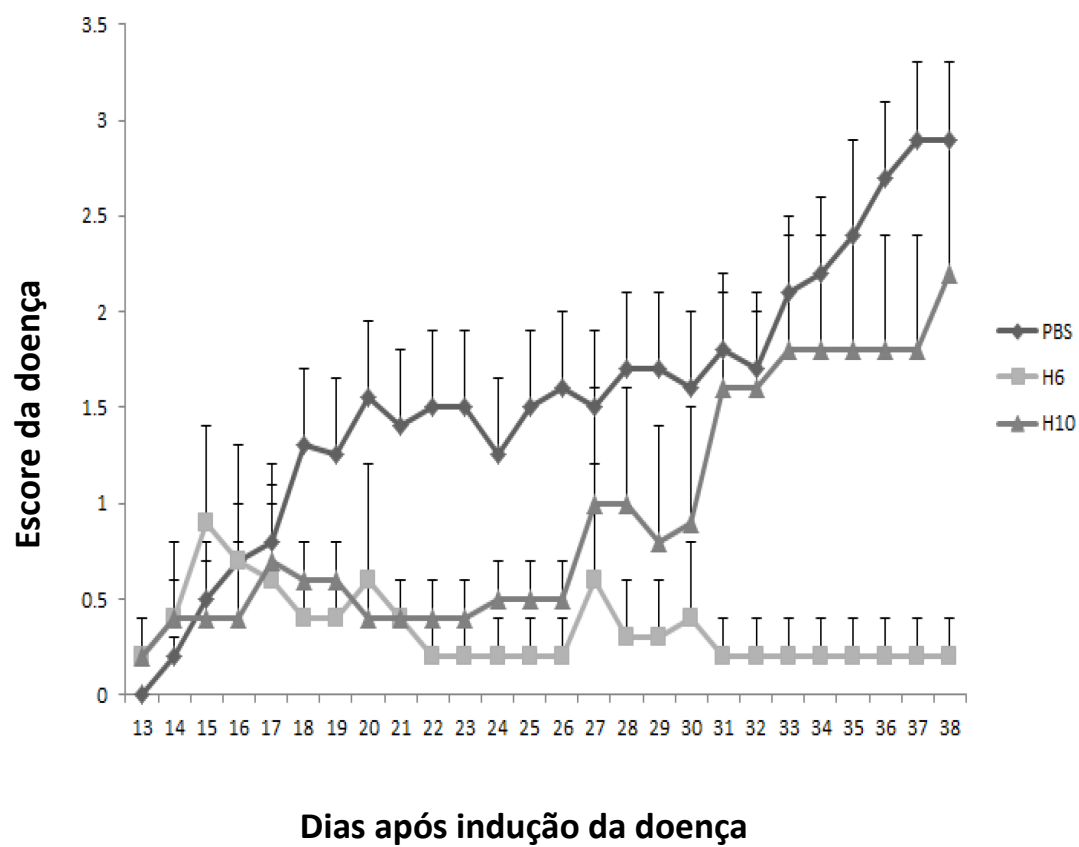
**Fig.1****EC50 de H6****EC50 de H10**

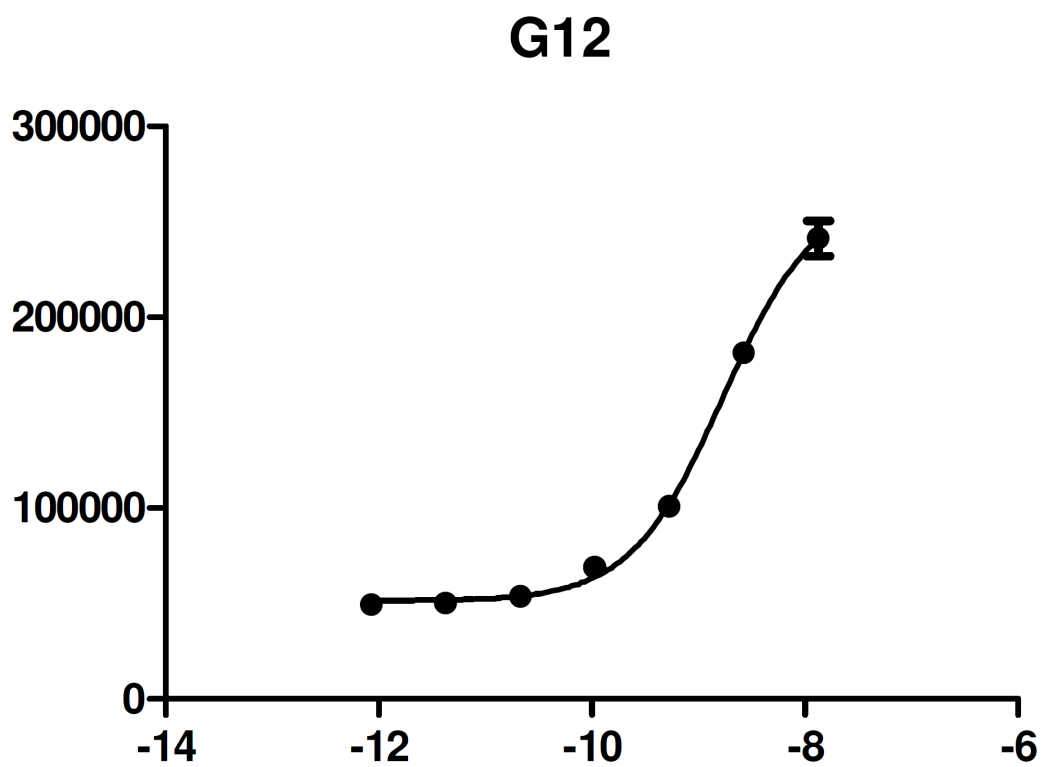
**Fig.2****Preso em CD56+****Preso em CD3+**

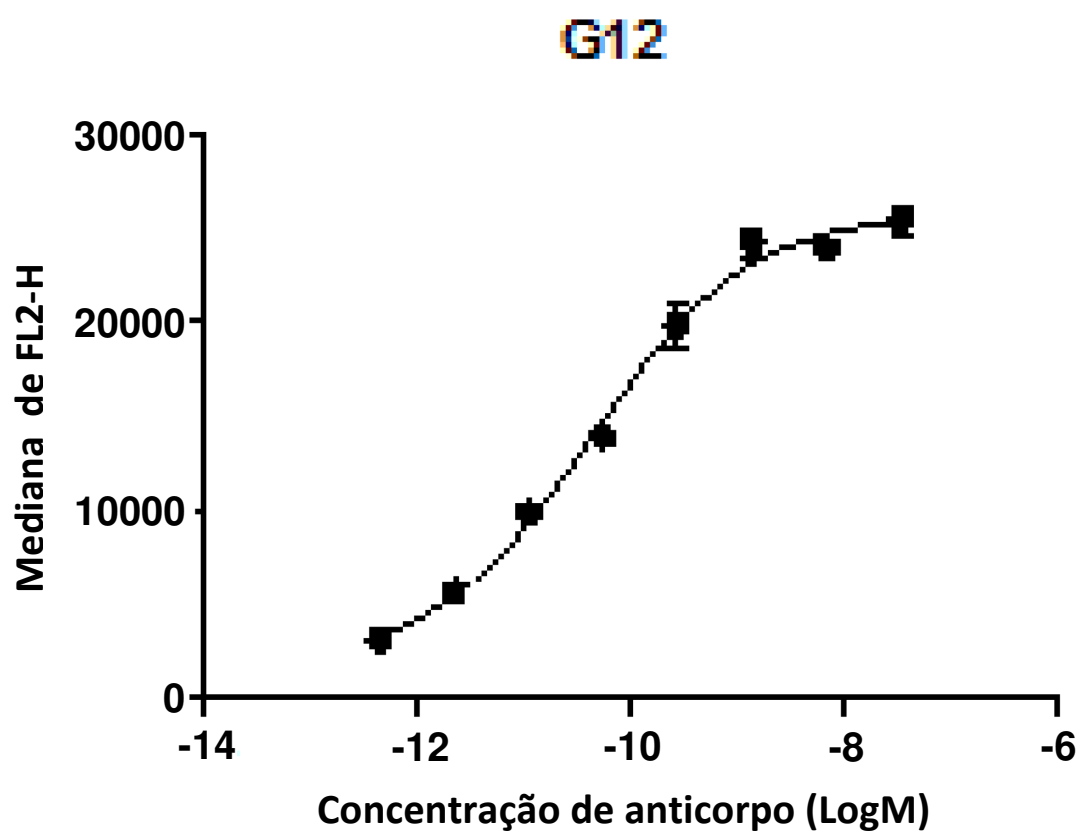
**Fig.3**

**Fig.4**

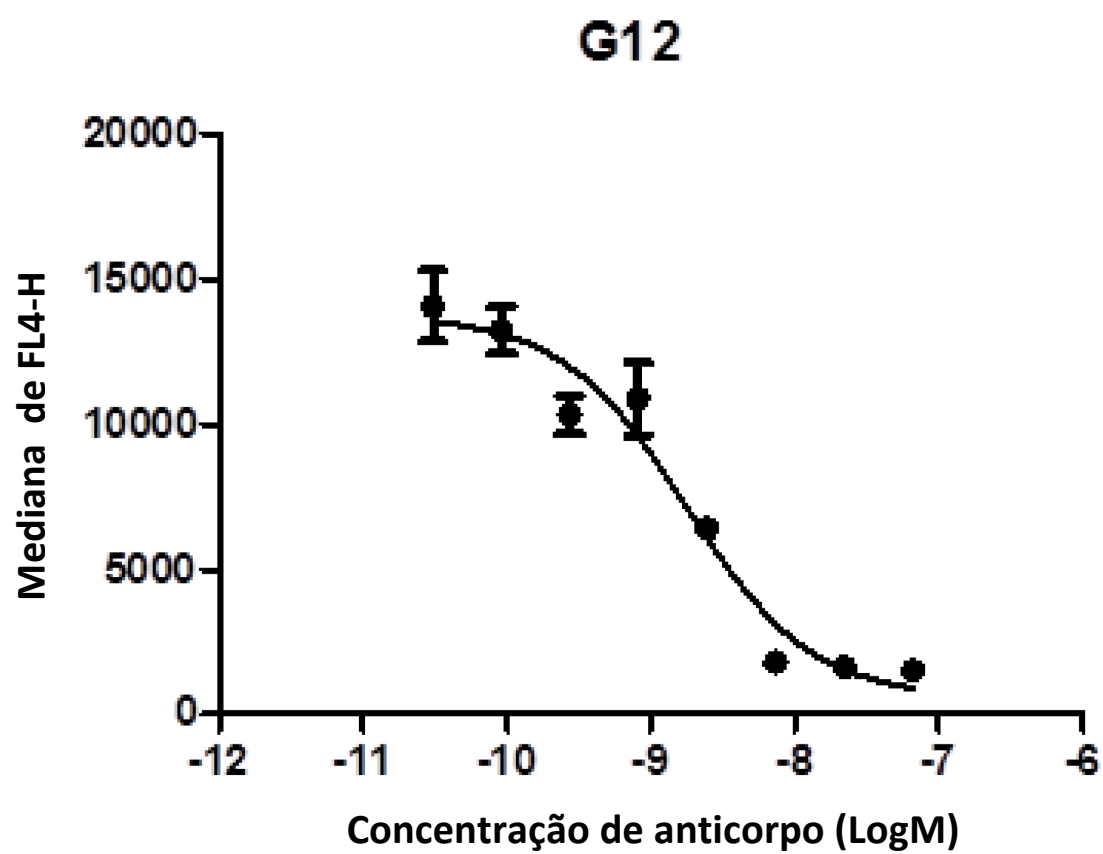
**Fig.5**

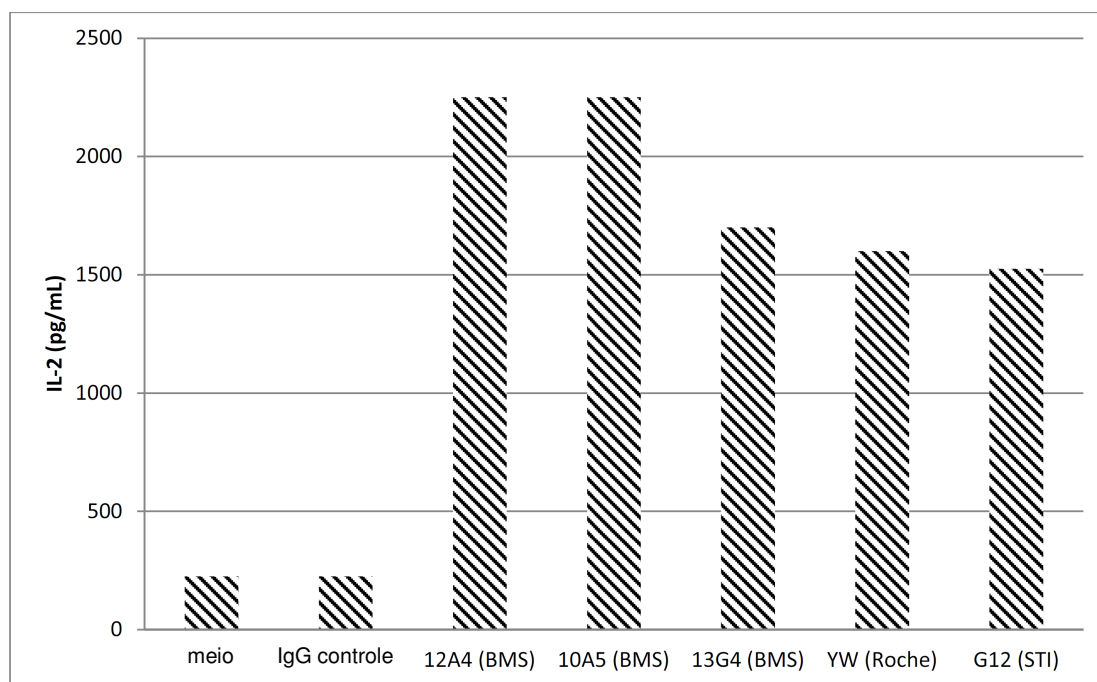
**Fig.6**

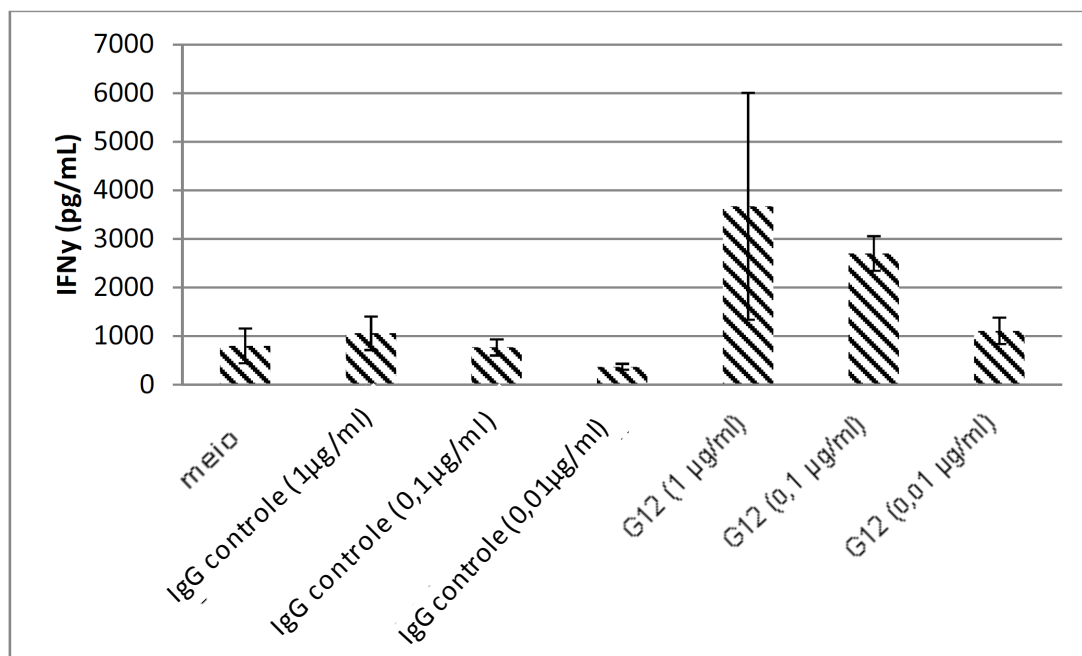
**Fig.7**

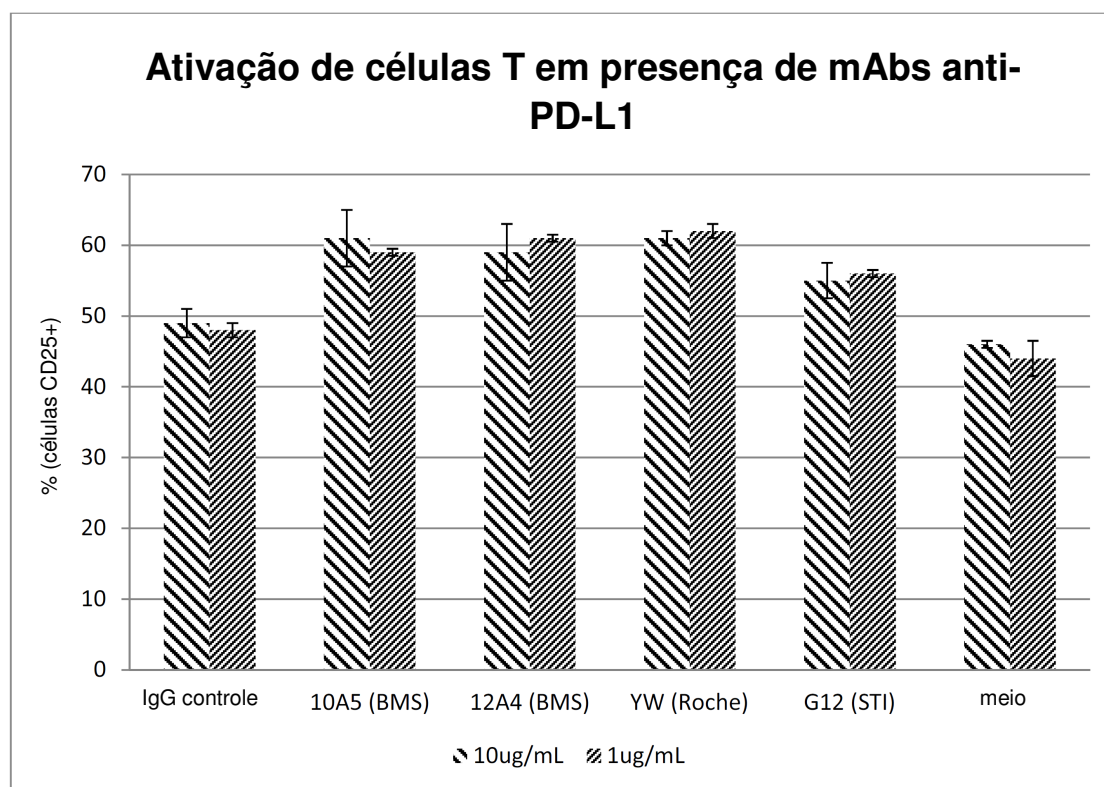
**Fig.8**

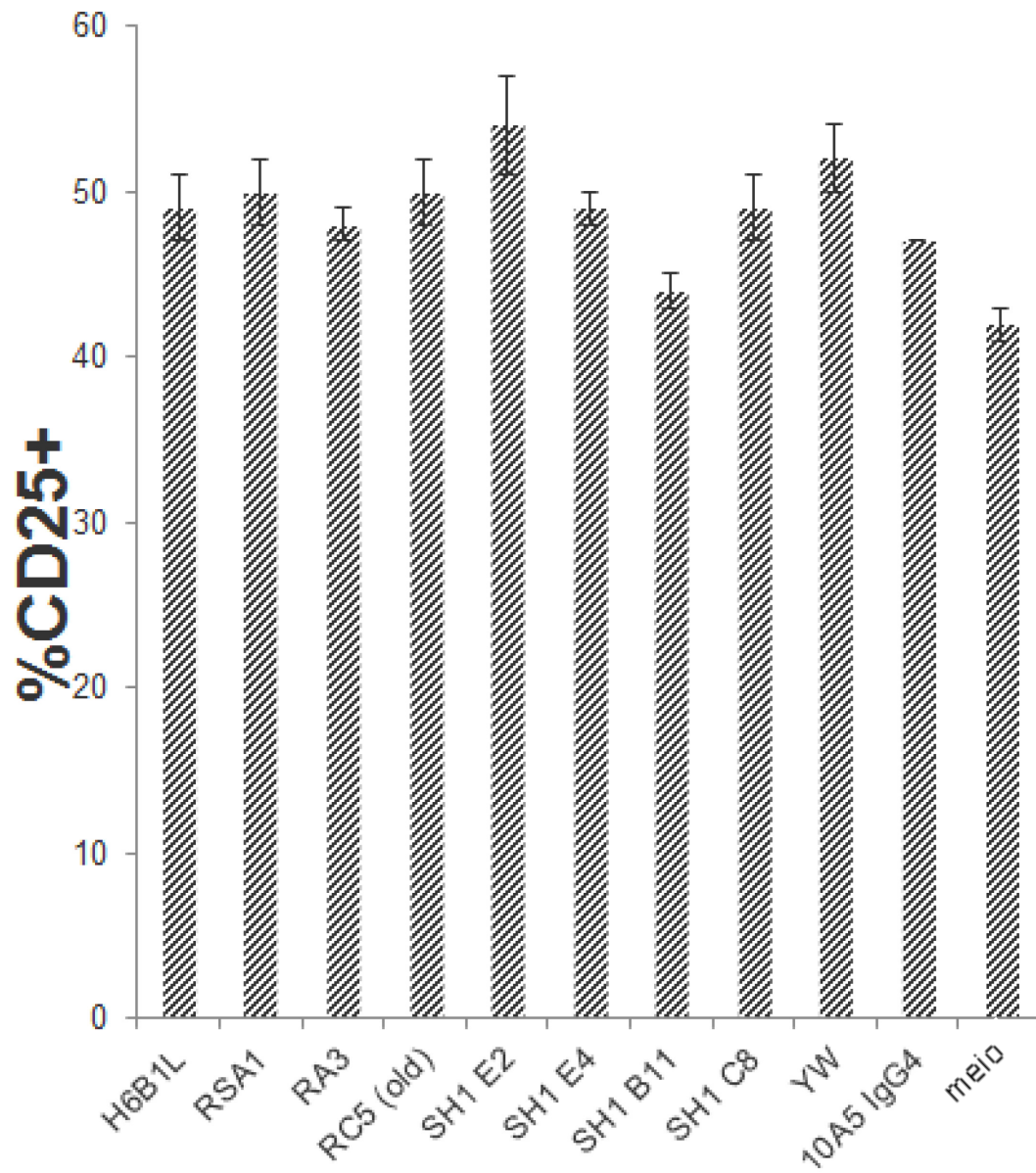


**Fig.9**

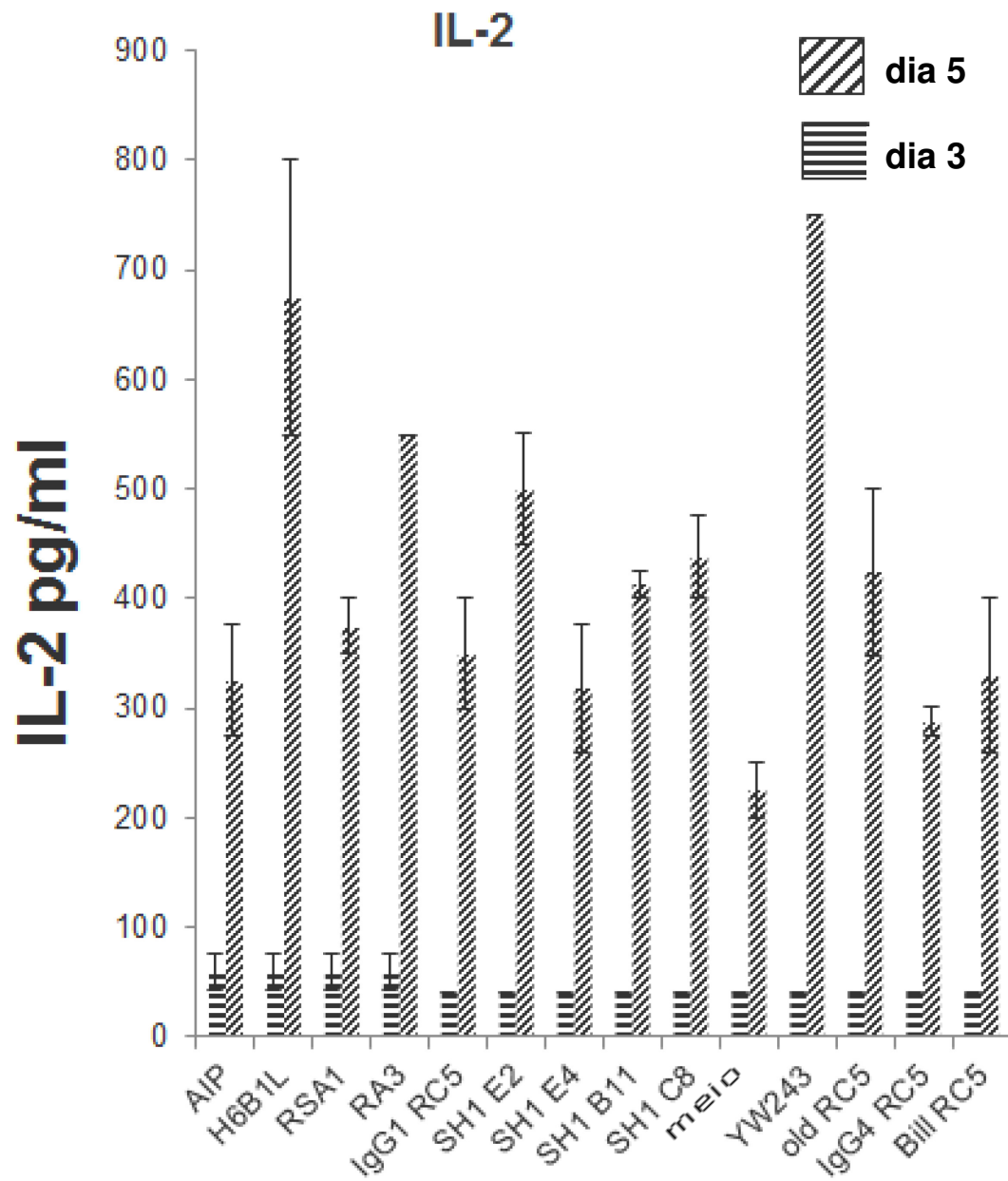
**Fig.10**

**Fig.11**

**Fig.12**

**Fig.13**

Valores na ordenada são %CD25+

**Fig.14**

Ordenada é IL-2 pg/ml

Fig.15

